

**Zur Kenntnis der Ammoniumsalze  
des Bis-piperidino-methans und ihrer  
Umsetzung mit Protonen-Donatoren**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Philosophischen Fakultät  
der  
Philipps-Universität zu Marburg/Lahn

vorgelegt von

Norbert Kreutzkamp  
aus Oberhausen (Rhld.)



Marburg 1952 (D4)

Druck : Universitäts-Buchdruckerei Joh. Aug. Koch (Dr. C. Hitzeroth), Marburg

Als Dissertation angenommen am: 20. 11. 1952

Berichterstatter: Professor Dr. H. B ö h m e

Tag der mündlichen Prüfung: 18. 2. 1953

---

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Die Dissertation erscheint auch in der Zeitschrift  
Sitzungsberichte der Gesellschaft zur Beförderung der gesamten Naturwissenschaften  
zu Marburg, 76. Band, 1953, Heft 1, Seite 3—37.

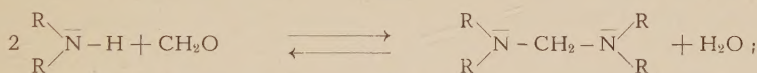
*Meinen lieben Eltern  
in Dankbarkeit  
gewidmet*



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41556033\\_0042](https://archive.org/details/IA41556033_0042)

Die zweisäurigen Tertiärbasen der Methylen-diamin-reihe sind durch Kondensation von Formaldehyd und sekundären Aminen leicht zugänglich;



sie sind wie die Acetale relativ beständige Stoffe, die aber bei Gegenwart von Säuren schnell zu den Ausgangsprodukten hydrolysiert werden. Im Gegensatz zu den Homologen, bei welchen die beiden Stickstoffatome durch mehrere Methylen-  
gruppen getrennt sind, macht es auffallende Schwierigkeiten, sie durch Anlage-  
rung von Alkylhalogeniden in quartäre Ammoniumsalze zu überführen<sup>1)</sup>. Dahin-  
gehende ergebnislose Versuche wurden zunächst von A. Ehrenberg<sup>2)</sup> ver-  
öffentlicht, der bei der Umsetzung von Tetra-aethyl-methylen-diamin mit Aethyl-  
jodid an Stelle des gesuchten bisquartären Salzes nur Tetra-aethyl-ammonium-  
jodid isolieren konnte. Das analoge Verhalten fanden G. Tsatsas und R. Da-  
miens<sup>3)</sup> auch beim einfachsten Vertreter dieser Klasse, dem Tetra-methyl-  
methylen-diamin, das bei der Umsetzung mit Methyljodid Tetra-methyl-ammo-  
nium-jodid lieferte. Bei völligem Ausschluß von Wasser wollen die letztgenann-  
ten Autoren hingegen durch Umsetzung von Aethylbromid und Tetra-aethyl-  
methylen-diamin in guter Ausbeute das bisquartäre Salz (I) erhalten haben, das  
als recht beständig beschrieben wird und sich aus Alkohol ohne Veränderung  
umkristallisieren lassen soll. Schon früher wollen J. v. Braun und E. Röver<sup>4)</sup>  
in ähnlicher Weise aus Tetrapropyl-methylen-diamin und Methyljodid in absol.

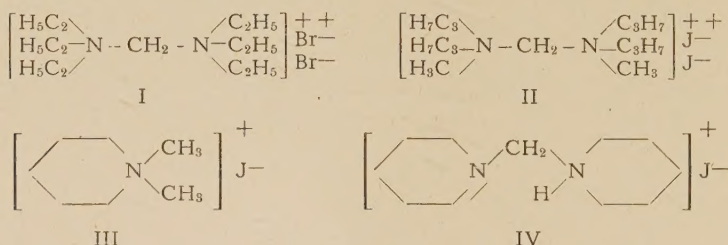
<sup>1)</sup> Vergl. J. Houben, Method. d. organ. Chemie. Bd. IV, 659, Leipzig 1941.

<sup>2)</sup> Journ. prakt. Chem. [2] **36**, 117 (1887).

<sup>3)</sup> Ann. pharm. France **7**, 444 (1949).

<sup>4)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 1199 (1903).

Äther das bisquartäre Salze (II) in reinem Zustand dargestellt haben, während dies mit Bis-piperidino-methan (VII) und Methyljodid nicht gelang. Auch E. Schmidt und P. Köhler<sup>5)</sup> haben sich vergeblich bemüht, durch Umsetzung von einem Mol Bis-piperidino-methan (VII) und zwei Molen Methyljodid in absol. Alkohol das bisquartäre Salz darzustellen; sie erhielten statt dessen N,N-Dimethyl-piperidinium-jodid (III) und Bis-piperidino-methan-hydrojodid (IV), sowie einige Stoffe, die ihrer Ansicht nach durch Zerfall des letztgenannten Salzes entstanden waren, z. B. Formaldehyd, sowie Piperidin und sein Hydrojodid.



Im Rahmen einer größeren Arbeit über die Reaktionsfähigkeit von Stoffen, welche durch die Anwesenheit von zwei Schlüsselatomen an einem Kohlenstoffatom charakterisiert sind<sup>6)</sup>, waren wir bemüht, unsere Kenntnisse über die quartären Ammonsalze der Methylen-diamin-Abkömmlinge zu erweitern und haben zu diesem Zweck zunächst die monoquartären Salze darzustellen versucht. Aus praktischen Gründen wählten wir als Base *Bis-piperidino-methan* (VII), das leicht darzustellen ist und bei dem die Identifizierung der evtl. auftretenden Spaltungsprodukte keine größeren Schwierigkeiten erwarten ließ. Um Störungen durch Ausscheidung von freiem Jod zu vermeiden, benutzten wir im Gegensatz zu E. Schmidt und P. Köhler<sup>5)</sup> *Methylbromid* an Stelle des Jodides und arbeiteten in Anlehnung an J. von Braun und E. Röver<sup>4)</sup> in absol. Äther als Lösungsmittel. Es gelang uns sodann ohne Schwierigkeiten, durch Umsetzung äquimolarer Mengen Bis-piperidino-methan und Methylbromid als erstes monoquartäres Salz dieser Reihe *N-Methylenpiperidino-N-methylpiperidinium-bromid* (V) darzustellen. Voraussetzung war dabei, daß einerseits die Ausgangsstoffe und das Lösungsmittel sorgfältig gereinigt und getrocknet waren und andererseits sowohl die Umsetzung als auch das Absaugen, Waschen und Trocknen des gebildeten Salzes unter trockenem Stickstoff in einer geschlossenen Apparatur durchgeführt wurde.

*N-Methylenpiperidino-N-methylpiperidinium-bromid* (V) bildet farblose Kristalle, die beständig und geruchlos sind, so lange sie bei Zimmertemperatur, im Dunkeln und unter trockenem Stickstoff aufbewahrt werden. Im Licht verfärben sich die Kristalle bald, an der Luft zerfließen sie schnell unter Formaldehyd-abspaltung zu einer stark alkalisch reagierenden Flüssigkeit. Da dieses Verhalten eine Analyse der Substanz mit Hilfe der üblichen Verfahren sehr erschwert, mußten Art und Menge der Hydrolyseprodukte zu Schlüssen über die Zusammensetzung der Verbindung herangezogen werden; im praktischen Teil

<sup>5)</sup> Arch. Pharmaz. **240**, 238 (1902).

<sup>6)</sup> H. Böhme, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 248 (1941).

H. Böhme, H. Fischer u. R. Frank, Liebigs Ann. Chem. **563**, 54 (1949).

H. Böhme, R. Frank und W. Krause, Chem. Ber. **82**, 433 (1949).

H. Böhme, und H. J. Gran, Liebigs Annal. Chem. **577**, 60 (1952).

wird gezeigt, daß die argentometrisch erfaßbare Menge der Chlorionen, sowie die acidimetrisch titrierbare Amin- und Formaldehyd-Menge einwandfreie Folgerungen ermöglicht.

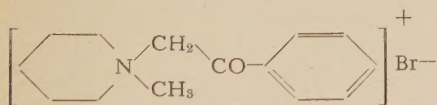
Die bei der Hydrolyse des monoquartären Salzes (V) gebildeten Produkte interessierten aber nicht nur vom analytischen Standpunkt; sie mußten vor allem einen Einblick in den Mechanismus der Hydrolyse selbst geben, die für das Verhalten derartiger Salze geradezu als Charakteristikum anzusehen ist. Aus diesem Grunde haben wir uns um die einwandfreie Identifizierung der Hydrolyseprodukte bemüht.

Schüttelt man das monoquartäre Salz (V) bei Zimmertemperatur mit der zehnfachen Menge Wasser, so erhält man eine alkalisch reagierende, durch ölige Tröpfchen getrübe Lösung, die zunächst mit Äther extrahiert wurde. Ätherphase und wässrige Phase wurden getrennt untersucht. Die ätherische Lösung hinterließ nach sorgfältigem Trocknen ein Gemisch von *Piperidino-methanol* (VI) und *Bis-piperidino-methan* (VII). Da eine Trennung durch Destillation nicht möglich ist — Piperidino-methanol geht beim Erhitzen unter Abspaltung von Wasser und Formaldehyd in Bis-piperidino-methan über — wurde die Zusammensetzung dieses Gemisches auf zwei unabhängigen Wegen ermittelt, und zwar

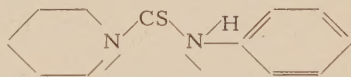
- durch Bestimmung der in saurer Lösung gebildeten Hydrolyseprodukte *Formaldehyd* (acidimetrisch nach der Oxim-Methode<sup>7)</sup>) und *Piperidin* (acidimetrische Titration).
- durch Bestimmung des *Brechungsindex*, der sich, wie durch gesonderte Versuche festgestellt wurde, zwischen den Grenzwerten für die reinen Komponenten (VI) und (VII) linear ändert.

Beide Methoden ergaben gute Übereinstimmung.

Die nach der Ätherextraktion hinterbleibende, wässrige Lösung enthielt neben freiem *Formaldehyd* *N-Methyl-piperidin-hydrobromid* (VIII), das sich beim Eindampfen der Lösung als kristalline Masse abschied. Ein kleiner Teil dieses Abdampfrückstandes wurde nach Umkristallisieren aus Aceton analysiert, die Hauptmenge jedoch zur Isolierung der freien Base in Natronlauge gelöst und mit Wasserdampf destilliert. Dem Destillat wurde *N-Methyl-piperidin* (IX) mit Äther entzogen und durch Überführung in das ferrocyanowasserstoffsäure Salz sowie in *N-Methyl-N-phenacyl-piperidinium-bromid* (X) identifiziert. Freies Piperidin (XI) bzw. Piperidin-hydrobromid (XII) ließen sich als Hydrolyseprodukte *nicht* nachweisen; die Prüfung erfolgte in der Weise, daß eine kleine Menge der mit Wasserdampf übergetriebenen Base in Äther gelöst und mit Phenylsenföl versetzt wurde. Es trat keine Abscheidung von *N-Phenyl-N',N'*-pentamethylen-thio-harnstoff<sup>8)</sup> (XIII) auf; in Modellversuchen war vorher gezeigt worden, daß man auf diese Weise geringe Mengen Piperidin neben *N-Methyl-piperidin* nachweisen kann.



X



XIII

Die Isolierung von Piperidino-methanol (VI), Bis-piperidino-methan (VII), Formaldehyd und *N-Methyl-piperidin* (IX) als Hydrolyseprodukte des monoquartären Salzes (V) läßt sich durch die Annahme deuten, daß letzteres zunächst in *N-Methyl-piperidin* (IX), Piperidin (XI), Formaldehyd und Bromwasserstoff zerfällt. Anschließend könnte sich dann aus Piperidin und Formaldehyd ein Gemisch von Piperidino-methanol (VI) und Bis-piperidino-methan (VII) bilden, während der entstandene Bromwasserstoff von *N-Methyl-piperidin* (IX) unter Bildung des Hydrobromids (VIII) aufgenommen wird. Gegen einen der-

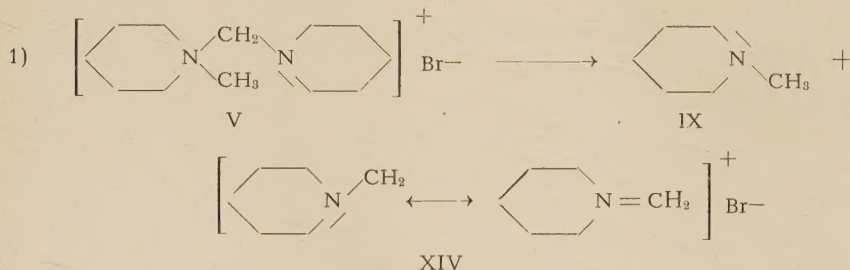
<sup>7)</sup> W. Krause, Pharmaz. Zentralhalle, **90**, 220 (1951).

<sup>8)</sup> W. Gebhardt, Ber. dtsch. chem. Ges. **17**, 3033 (1884).

artigen Reaktionsverlauf sprechen aber die Ergebnisse einiger Modell-Versuche, die lehren, daß

- a) beim Zusammengeben äquimolarer Mengen N-Methyl-piperidin (IX), Piperidin (XI), Formaldehyd und Bromwasserstoff in wässriger Lösung bei Zimmertemperatur neben Piperidino-methanol (VI) höchstens Spuren von Bis-piperidino-methan (VII) entstehen.
- b) unter den isolierbaren Produkten beim Zusammengeben der genannten vier Komponenten in wässriger Lösung sich stets Piperidin-hydrobromid (XII) findet, und zwar unabhängig von der Reihenfolge, in der die vier Verbindungen zueinander gegeben werden.

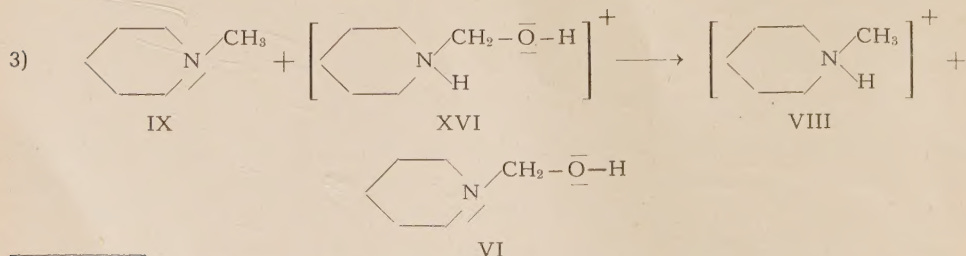
Auf Grund dieser Ergebnisse und einer Reihe weiterer Befunde, auf die später ausführlich eingegangen wird, nehmen wir einen grundsätzlich anderen Reaktionsablauf an, dessen Grundzüge zunächst kurz umrissen sein mögen. Hiernach besteht der erste und zugleich charakteristische Schritt der Hydrolyse in einem Zerfall des Kations des monoquartären Salzes (V) in N-Methyl-piperidin (IX) und ein resonanzstabilisiertes Carbeniumion (XIV) wie es S. V. Liebermann und E. C. Wagner<sup>9)</sup> bereits als Zwischenprodukt zur Erklärung der Mannich-Kondensation postuliert haben.



In zweiter Phase lagert sich das elektrophile Carbeniumion (XIV) an ein unverbondenes Elektronenpaar einer Wassermolekel, es bildet sich ein Oxo-niumion (XV), das unter Wanderung eines Protons zu dem isomeren Ammoniumion (XVI) umgelagert wird.

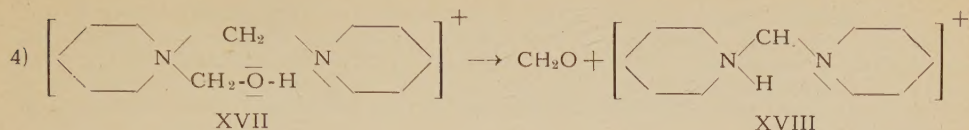


In dritter Phase gibt das Ammoniumion (XVI) ein Proton an N-Methyl-piperidin (IX) ab und Piperidino-methanol (VI) wird frei.

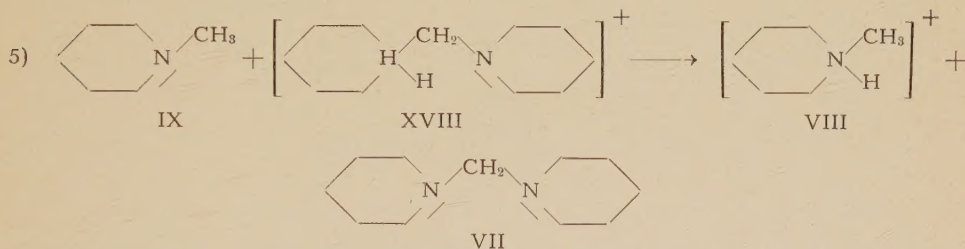


<sup>9)</sup> Journ. organ. Chem. **14**, 1001 (1949).

Im weiteren Verlauf der Reaktion gebildete Carbeniumionen (XIV) können statt mit Wasser auch mit bereits entstandenem Piperidino-methanol (VI) reagieren, wobei ein Ammonium (XVII) entsteht, das unter Abspaltung von Formaldehyd in das Kation des *Bis-piperidino-methan-hydrobromids* (XVIII) zerfällt.



In letzter Phase wird auch hier das Proton an N-Methyl-piperidin abgegeben und *Bis-piperidino-methan* (VII) in Freiheit gesetzt.



Durch Modellversuche war es möglich, die Richtigkeit von einigen der angenommenen Reaktionsstufen unter Beweis zu stellen. So gelang es, das in dritter Stufe formulierte *Hydrobromid des Piperidino-methanols* (XVI) präparativ darzustellen<sup>10)</sup>; es ist eine gegen Wasser außerordentlich empfindliche Verbindung, die unter Berührung damit sofort unter Abspaltung von Formaldehyd zerfällt. Behandelt man das Hydrobromid jedoch mit einer äquimolaren wässrigen Lösung von N-Methyl-piperidin (IX), so scheidet sich freies *Piperidino-methanol* (VI) aus, wie dies oben in Stufe 3) postuliert wurde.

Zur Stützung der angenommenen Reaktionsstufe 5) wurde das bisher gleichfalls nicht beschriebene *Bis-piperidino-methan-hydrobromid* (XVIII) dargestellt<sup>11)</sup>. Diese Verbindung ist gegen Spuren Wasser bei gewöhnlicher Temperatur beständiger als Piperidino-methanol-hydrobromid (XVI). Beim Schütteln mit Wasser erhält man ein Gemisch von Piperidin-hydrobromid (XII), Formaldehyd, Piperidino-methanol (VI), Bis-piperidino-methan (VII) und freiem Piperidin (XI). Behandelt man das Salz dagegen mit einer äquimolaren wässrigen Lösung von N-Methyl-piperidin (IX), so erhält man in glatter Reaktion freies *Bis-piperidino-methan* (VII) und *N-Methyl-piperidin-hydrobromid* (VIII), wie dies in Stufe 5) postuliert wird.

Für den hier diskutierten Reaktionsmechanismus sprechen auch die Ergebnisse, die man erhält, wenn das monoquartäre Salz (V) mit einer geringeren Menge Wasser zersetzt wird — und zwar mit der halben statt wie bisher mit der zehnfachen Menge seines eignen Gewichtes.

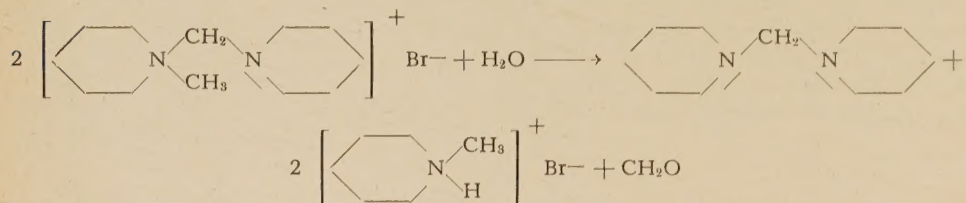
<sup>10)</sup> Das entsprechende Hydrochlorid wurde bereits von K. Bodendorf und G. Koralewski dargestellt. Arch. Pharmz. **271**, 110 (1933).

<sup>11)</sup> Das entsprechende Hydrojodid ist von E. Schmidt und P. Köhler, Arch. Pharmaz. **240**, 238 (1902) beschrieben worden.

Es wurde ein stark alkalisch reagierendes, heterogenes Gemisch erhalten, das sich nach einstündigem Stehenlassen in zwei Schichten trennte. Wieder wurde mit Äther ausgeschüttelt und getrennt aufgearbeitet. Aus der Ätherphase wurde reines *Bis-piperidino-methan* (VII) isoliert, das durch Elementaranalyse, Berechnungsindex und Analyse der Hydrolyseprodukte (Bestimmung des Formaldehyd und von freiem Amin) identifiziert wurde.

Die wässrige Phase enthielt neben Formaldehyd *N-Methyl-piperidin-hydrobromid* (VIII), das sich beim Abdestillieren des Wassers in groben Kristallen ausschied. Zur Identifizierung wurde nach Zugabe von Natronlauge mit Wasserdampf destilliert und wie oben beschrieben analysiert. Piperidin ließ sich im Destillat nicht nachweisen, es konnte somit auch kein Piperidin-hydrobromid in der wässrigen Phase enthalten gewesen sein.

Die Zersetzung des monoquartären Salzes (V) mit der Hälfte seines Gewichtes an Wasser verläuft also nach der Bruttogleichung



Die bei der Zersetzung gebildeten Reaktionsprodukte wurden präparativ erfaßt; die erhaltenen Mengen stimmten befriedigend mit den nach der Gleichung zu erwartenden überein. Der Unterschied im Reaktionsablauf gegenüber der zuerst untersuchten Zersetzung mit der 20-fach größeren Menge Wasser liegt offenbar darin, daß hier das zunächst entstehende Piperidino-methanol praktisch vollständig mit dem Carbeniumion im Sinne der Reaktionsstufen 4) und 5) weiterreagiert, obwohl Wasser in großem Überschuß zugegen ist.

Zur weiteren Stützung des von uns angenommenen Reaktionsschemas, haben wir anschließend die Zersetzung des monoquartären Salzes (V) mit *N-Methylanilin* (XX) untersucht, das als Acceptor für das in erster Stufe auftretende Carbeniumion (XIV) geeignet schien.

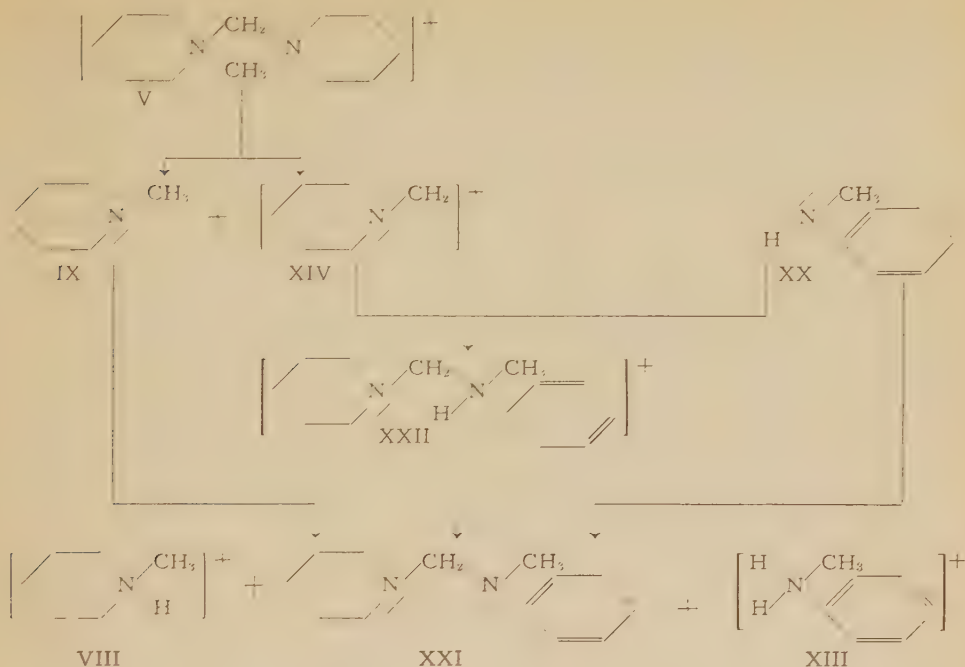
Zunächst haben wir das Salz in trockenem Methyl-anilin unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit durch Schütteln gelöst. Die klare Lösung wurde sodann mit abs. Äther im Überschuß versetzt, wobei sich Kristalle ausschieden, die unter Luftabschluß von der Mutterlauge getrennt wurden.

Die Mutterlauge wurde anschließend der Destillation unterworfen; als erste Fraktion ging bei Atmosphärendruck *N-Methyl-piperidin* (IX) über, sodann bei vermindertem Druck zunächst unverändertes *N-Methyl-anilin* (XX) und schließlich das erwartete *N-Methylanilino-piperidino-methan* (XXI), das zur weiteren Identifizierung in das kristalline Pikrat überführt wurde.

Die durch Ätherzusatz abgeschiedene Kristallmasse war nicht einheitlich zusammengesetzt, und es ließ sich auch durch fraktionierte Kristallisation keine Trennung erreichen. Deshalb wurde mit Soda-Lösung versetzt, die gebildeten Basen in Äther aufgenommen und wie bei der Aufarbeitung der Mutterlauge fraktioniert destilliert. Wie dort wurden *N-Methyl-piperidin* (IX), *N-Methyl-anilin* (XX) und *N-Methylanilino-piperidino-methan* (XXI) isoliert.

Die Zersetzung des monoquartären Salzes (V) mit *N-Methyl-anilin* (XX) liefert somit die nach dem oben entwickelten Reaktionsschema zu erwartenden Reaktionsprodukte. Das in erster Stufe neben *N-Methyl-piperidin* (IX) entstandene Carbeniumion (XIV) bildet mit *N-Methyl-anilin* (XX) das Kation des

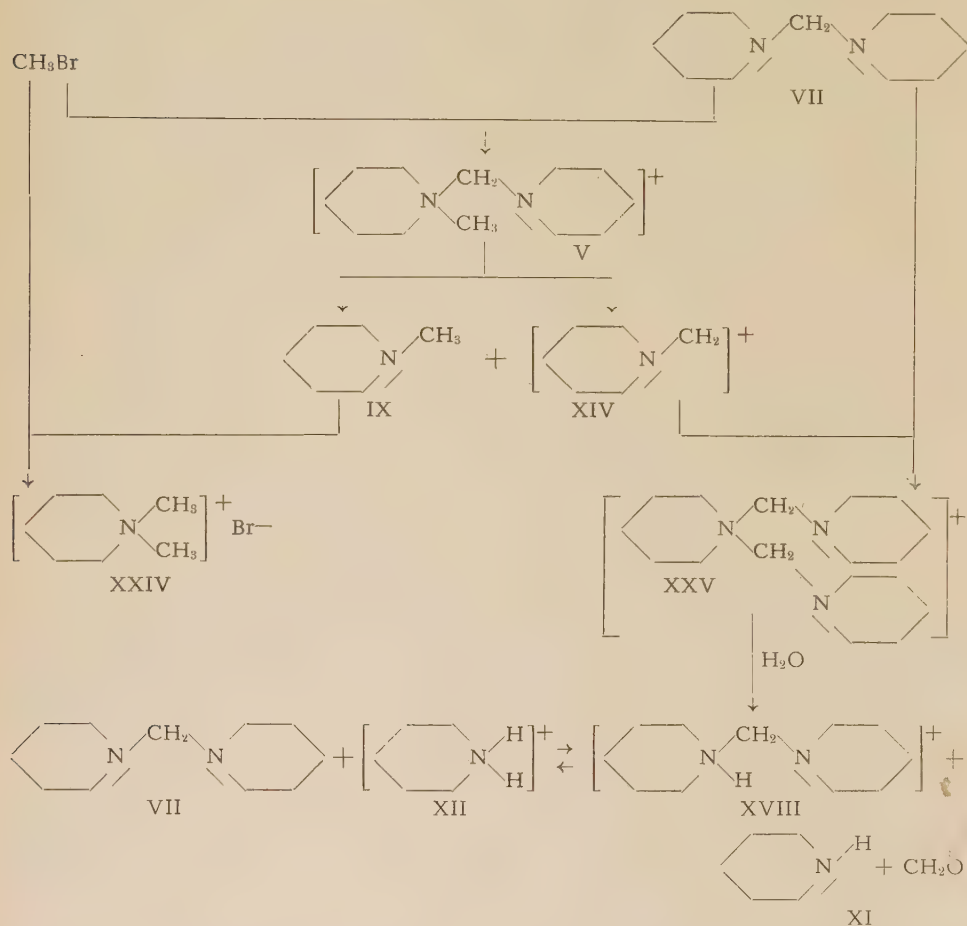
*N*-Methylanilino-piperidino-methan-hydrobromids (XXII), das sich mit überschüssigem *N*-Methyl-anilin (XX) und dem bereits entstandenen *N*-Methyl-piperidin (IX) ins Gleichgewicht setzt.



Sehr aufschlußreich war in diesem Zusammenhang schließlich ein Versuch, bei welchem die Zersetzung des monoquartären Salzes (V) mit einer wässrigen Lösung von *N*-Methylanilin durchgeführt wurde. Man sollte erwarten, daß unter diesen Bedingungen ein Teil der in erster Stufe gebildeten Carbeniumionen (XIV) *nicht* mit Wasser, sondern mit Methyl-anilin (XX) reagiert, wie dies auch tatsächlich der Fall ist. Es gelang zu zeigen, daß das gesamte Methyl-anilin (XX) — wegen seiner geringen Wasserlöslichkeit war das molare Verhältnis von Salz : Methyl-anilin wie 10:1 — *trotz* des *sehr* großen Wasserüberschusses in *N*-Methylanilino-piperidino-methan (XXI) überführt wird. Dieser Befund stützt gleichzeitig die angenommene Reaktionsstufe 4) und ist dadurch zu erklären, daß die Anlagerung des Carbeniumions an Stickstoff leichter erfolgt als an Sauerstoff, weil beim ersten die Tendenz zur Bildung von Oniumverbindungen stärker ausgeprägt ist.

Nachdem die Hydrolyse des erstmals in reinem Zustand dargestellten monoquartären Salzes (V) weitgehend geklärt war, wurde damit auch verständlich, weshalb die Umsetzung von Bis-piperidino-methan (VII) und Methylbromid in ätherischer Lösung zu anderen Produkten führt, wenn man *nicht* auf sorgfältigen Feuchtigkeitsausschluß achtet. Enthält der Äther auch nur *Spuren* Wasser, so isoliert man an Stelle des monoquartären Salzes (V) ein Gemisch von Bis-piperidino-methan-hydrobromid (XVIII), Piperidin-hydrobromid (XII) und *N*-Dimethyl-piperidinium-bromid (XXIV), das ausfällt, während in der ätherischen Lösung freies Piperidin (XI), Bis-piperidino-methan (VII) und Formaldehyd nach-

zuweisen sind. Das in erster Phase entstehende, monoquartäre Salz (V) zerfällt in bekannter Weise in N-Methyl-piperidin (IX) und Carbeniumion (XIV). Ersteres setzt sich mit überschüssigem Methylbromid zu N-Dimethyl-piperidinium-bromid (XXIV) um. Das Carbeniumion (XIV) lagert sich an Bis-piperidino-methan (VII) an und das Anlagerungsprodukt ((XXV) zerfällt mit Wasser in Bis-piperidinium-ion (XVIII), Piperidin (XI) und Formaldehyd, bzw. in Bis-piperidino-methan (VII), Piperidinium-ion (XII) und Formaldehyd.



Versuche, das hypothetische Anlagerungsprodukt (XXV) als Bromid zu isolieren, verliefen ergebnislos. Enthält der verwendete Äther relativ viel Wasser, so entsteht nur wenig Bis-piperidino-methan-hydrobromid (XVIII) und viel Piperidin-hydrobromid (XII). Dies steht in Übereinstimmung mit der bereits erwähnten Tatsache, daß Bis-piperidino-methan-hydrobromid (XVIII) durch Wasser unter Bildung von Formaldehyd und Piperidin-hydrobromid (XII) zersetzt wird.

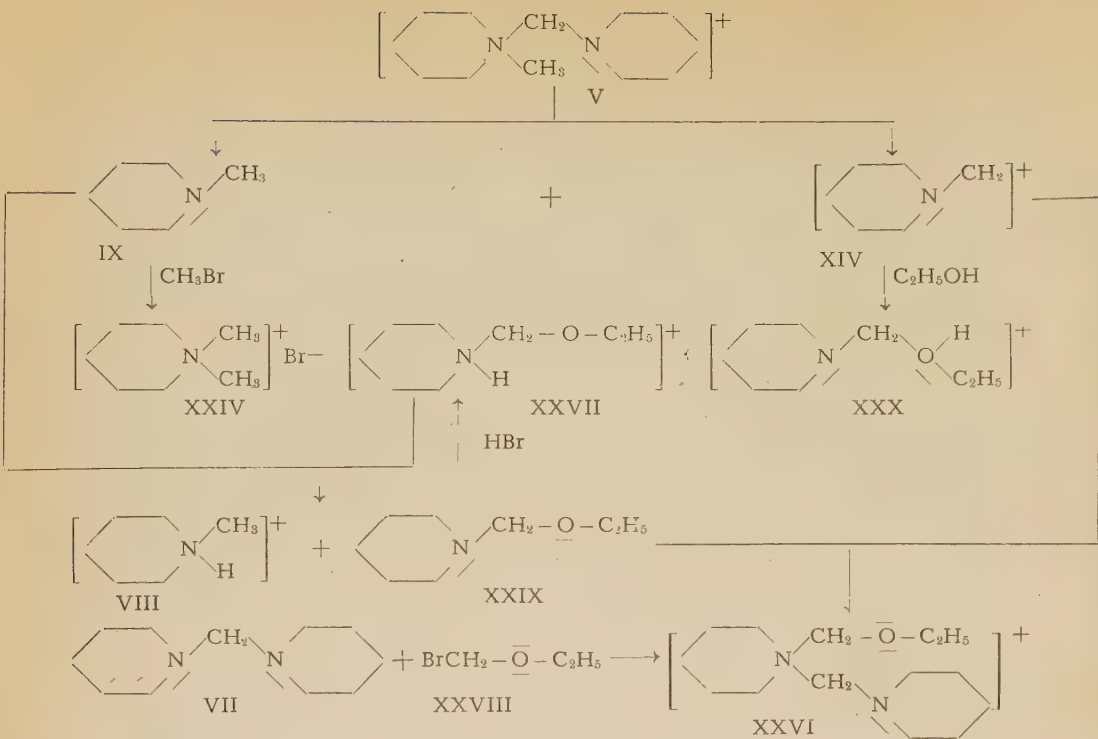
In ähnlicher Weise wie durch Wasser und Methylanilin wird das monoquartäre Salz (V) auch durch *Alkohol* zersetzt. Wir haben diese Alkoholyse näher

untersucht, weil sie ein Verständnis dafür ermöglichen mußte, daß man bei der Umsetzung von Bis-piperidino-methan mit Alkylhalogeniden in Alkohol zu anderen Reaktionsprodukten als in Äther kommt. Voraussetzung für diese Untersuchungen war die Verwendung eines sorgfältig gereinigten Äthanols, sowie der weitgehende Ausschluß von Luftfeuchtigkeit. Es wurde daher wieder unter trockenem Stickstoff in einer Schliffapparatur gearbeitet, die es möglich machte, daß das Reaktionsgemisch während der gesamten Aufarbeitung eines Ansatzes nicht mit der Außenluft in Berührung kam. Der verwendete Äthylalkohol war von Acetaldehyd befreit und nach der Methode von H. Lund und J. Bjerrum<sup>12)</sup> durch mit Jod aktiviertes Magnesium wasserfrei gemacht. Um Verwechslungen mit dem gewöhnlichen „absoluten Alkohol“ zu vermeiden, bezeichnen wir ihn im folgenden kurz als „wasserfreies Äthanol“.

Schüttelt man das monoquartäre Salz (V) mit wasserfreiem Äthanol bei Zimmertemperatur, so löst sich das Salz allmählich vollständig auf. Kühlt man anschließend auf 0° ab, so scheiden sich Kristalle von reinem *N*-Methyl-piperidin-hydrobromid (VIII) ab. Aus der Mutterlauge wurde nach Einengen im Vakuum unter Stickstoff durch Zugabe von abs. Äther ein Salzgemisch gefällt, das durch fraktionierte Kristallisation aus Äther-Äthanol zu trennen war. Es enthielt außer *N*-Methyl-piperidin-hydrobromid (VIII), *N*-Methylenpiperidino-*N*-äthoxymethyl-piperidinium-bromid (XXVI) und *N*-Äthoxymethyl-piperidin-hydrobromid (XXVII). Die Identifizierung der letztgenannten Produkte erfolgte wie in den früher beschriebenen Fällen durch Bestimmung der bei vollständiger Hydrolyse gebildeten Produkte. Beide Salze ließen sich auch auf anderem Wege präparativ gewinnen. (XXVI) entsteht bei der Umsetzung von Bis-piperidino-methan (VII) mit Brommethyl-äthyl-äther (XXVIII); es ist im trocknen Zustand nur bei Temperaturen um 0° beständig und zerfällt bei höherer Temperatur auch bei weitgehendem Ausschluß von Wasser. (XXVII) läßt sich aus *N*-Äthoxymethyl-piperidin (XXIX) mit Bromwasserstoff in absol. Äther darstellen und ist bei Abwesenheit von Wasser beständig.

Auch diese Ergebnisse sind im Sinne der hier vertretenen Auffassung gut zu verstehen. Das bei der Spaltung des monoquartären Salzes (V) in erster Phase gebildete Carbeniumion (XIV) lagert sich an ein unverbundenes Elektronenpaar einer Äthanol-Molekel an; das entstandene Oxoniumion (XXX) geht unter Verschiebung eines Protons in das beständigere *N*-Äthoxymethyl-piperidinium-ion (XXVII) über. Letzteres setzt sich mit dem in erster Phase entstandenen *N*-Methyl-piperidin (IX) ins Gleichgewicht, wodurch *N*-Äthoxymethyl-piperidin (XXIX) frei wird, das durch Weiterreagieren mit dem in erster Stufe gebildeten Carbeniumion (XIV) entfernt und als Endprodukt der Zersetzung nicht gefaßt werden kann. Es entsteht vielmehr *N*-Methylenpiperidino-*N*-äthoxymethyl-piperidinium-ion (XXVI), das als Bromid isoliert wird.

<sup>12)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 210 (1931).



Die Lage des zuletzt erwähnten Gleichgewichtes scheint von der Menge des zur Verwendung gelangenden Athanols abzuhängen. Hierauf wiesen Modellversuche hin, bei denen äquimolare Mengen *N*-Methyl-piperidin (IX) und *N*-Äthoxymethyl-piperidinhydrobromid (XXVII) in wechselnden Mengen wasserfreiem Äthanol zusammengegeben wurden. Nach je einstündigem Stehenlassen wurden die Ansätze aufgearbeitet und die Anwesenheit von allen vier Komponenten sichergestellt. Je größer die Menge des Lösungsmittels war, umso stärker schien das Gleichgewicht zur Seite des freien *N*-Methyl-piperidins (IX) verschoben zu sein. Dies hängt offensichtlich damit zusammen, daß sich das schwer lösliche Hydrobromid des Methyl-piperidins (VIII) abscheidet. In welchem Maße die Lage von Gleichgewichten durch derartige Löslichkeitsverhältnisse beeinflusst wird, ist bei ähnlichen Systemen bereits auch von anderer Seite betont worden<sup>13)</sup>.

Die Zersetzung des monoquartären Salzes (V) durch Äthanol erklärt nunmehr, warum dieses Salz bei Einwirkung von Methylbromid auf Bis-piperidino-methan (VII) in Alkohol nicht zu erhalten ist. Untersucht man diese Umsetzung näher, so ergibt sich, daß der Reaktionsablauf wesentlich von der Temperatur und dem Mengenverhältnis der reagierenden Stoffe bestimmt wird.

Zunächst wurden äquimolare Mengen Bis-piperidino-methan (VII) und Methylbromid unter Eiskühlung in wasserfreiem Äthanol vereint. Die Mischung blieb 12 Stunden bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen, wobei sich farblose Kristalle von *N*-Dimethyl-piperidinium-bromid (XXIV) abschieden.

Die Mutterlauge reagierte alkalisch. Ihre Aufarbeitung erfolgte in gleicher Weise wie bereits beschrieben. Das durch Zusatz von Äther ausfallende Salzgemisch wurde

<sup>13)</sup> A. Pinner und A. Franz, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 1539 (1905).  
C. Schöpf und J. Thesing, Angew. Chem. **63**, 377 (1951).

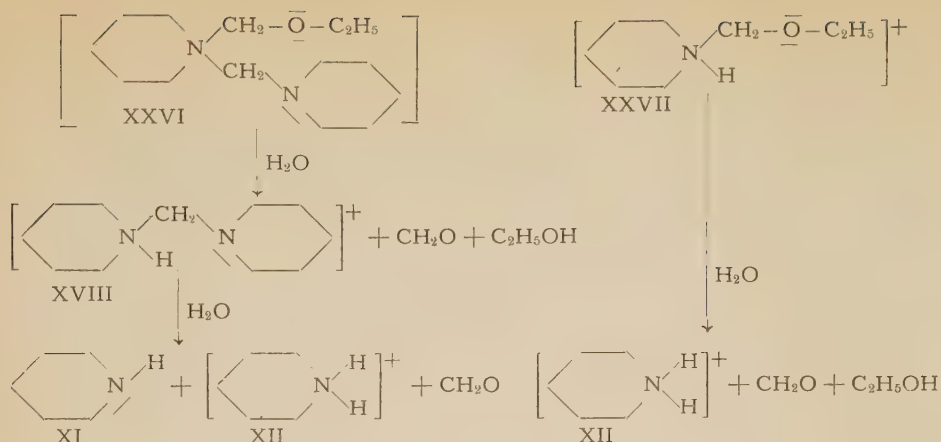
durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol-Äther getrennt und es ließ sich *N*-Methylenpiperidino-*N*-äthoxymethyl-piperidinium-bromid (XXVI) und *Bis*-piperidino-methanhydrobromid (XVIII) isolieren.

Die nach Abtrennung der Salze durch Ätherzusatz hinterbliebene Mutterlauge wurde im Vakuum eingedunstet. Es hinterblieb ein schwach gelb gefärbtes Öl, das nach den Analysenergebnissen aus einem Gemisch von *Bis*-piperidino-methan (VII) und *N*-Äthoxymethyl-piperidin (XXIX) bestehen mußte. Da eine saubere Trennung der beiden Basen durch Destillation nicht gelang, wurden sie in die Hydrobromide überführt und diese durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol-Äther getrennt. Tatsächlich ließen sich die Hydrobromide von *Bis*-piperidino-methan (XVIII) und *N*-Äthoxymethyl-piperidin (XXVII) isolieren. In einer kleinen Probe des Basengemisches wurde die Abwesenheit von Piperidin (XI) mit Phenylsenfölnachgewiesen.

Bei der Umsetzung von Methylbromid und *Bis*-piperidino-methan entsteht somit in erster Phase über die Stufe des in Alkohol nicht beständigen monoquartären Salzes (V) *N*-Methyl-piperidin (IX) und das Carbeniumion (XIV), das sich in zweiter Phase an Alkohol anlagert und über das Oxoniumion (XXX) *N*-Äthoxymethyl-piperidinium-ion (XXVII) bildet. *N*-Methyl-piperidin (IX) reagiert mit überschüssigem Methylbromid zu *N*-Dimethyl-piperidinium-bromid (XXIV). *N*-Äthoxymethyl-piperidinium-ion (XXVII) setzt sich anschließend mit unverändertem *Bis*-piperidino-methan ins Gleichgewicht unter Bildung des *Bis*-piperidinium-ions (XVIII) und freiem *N*-Äthoxymethyl-piperidin (XXIX). Letzteres bildet in vierter Phase mit dem Carbeniumion (XIV) *N*-Methylenpiperidino-*N*-äthoxymethyl-piperidinium-kation (XXVI). Schließlich findet man unter den Reaktionsprodukten auch unverändertes *Bis*-piperidino-methan (VII), eine Tatsache, die im Sinne der hier vertretenen Auffassung verständlich ist.

Bemerkenswerterweise erhält man bei der untersuchten Reaktion in alkoholischer Lösung andere Endprodukte, wenn *nicht* auf völligen Wasserausschluß geachtet wird, sei es auch nur dadurch, daß man an Stelle von wasserfreiem Äthanol den käuflichen „absoluten Alkohol“ verwendet. Dies gilt sowohl für die Zersetzung des monoquartären Salzes (V), die dann neben *N*-Methyl-piperidinhydrobromid (VIII) lediglich Formaldehyd, Piperidin (XI), Piperidinhydrobromid (XII) und *Bis*-piperidino-methanhydrobromid (XVIII) liefert, wie auch für die Umsetzung von *Bis*-piperidino-methan (VII) und Methylbromid, die in „absolutem Alkohol“ zu *N*-Dimethyl-piperidinium-bromid (XXIV), Formaldehyd, Piperidin (XI), Piperidinhydrobromid (XII) und *Bis*-piperidino-methanhydrobromid (XVIII) führt. Hinzuweisen ist besonders auf das Auftreten von Piperidin bzw. seinem Hydrobromid; da wir früher gezeigt haben, daß diese Stoffe bei der Hydrolyse des monoquartären Salzes (V) nicht gebildet werden, konnten sie bei der Verwendung von „absolutem Alkohol“ nur sekundär durch Umsetzung der Zwischenprodukte (XVIII), (XXVII) oder (XXVI) entstanden sein. Diese Annahme wurde durch Ergebnisse von Modellversuchen gestützt, die mit den drei isolierten Stoffen durchgeführt wurden und Aufschluß über ihr Verhalten gegen wasserhaltigen Alkohol gaben.

Relativ beständig ist (XVIII); erst wenn das verwendete Äthanol etwa 5 % Wasser enthält, tritt Spaltung ein, wobei Piperidinhydrobromid, freies Piperidin und Formaldehyd entstehen. Viel empfindlicher ist die Verbindung (XXVII), die schon durch Spuren Wasser zersetzt wird. Am bemerkenswertesten ist aber das Verhalten der Verbindung (XXVI), von der bereits erwähnt wurde, daß sie im trocknen Zustand bei Temperaturen über 0° C Zerfallerscheinungen zeigt. Lösungen in wasserfreiem Äthanol scheinen jedoch bei Zimmertemperatur beständig zu sein; setzt man ihnen wechselnde Mengen Wasser zu, so erhält man je nach Temperatur und Menge des Wassers verschiedene Produkte. Ist die Wassermenge gering, so ist *Bis*-piperidino-methanhydrobromid (XVIII) zu isolieren, mit viel Wasser tritt hingegen vollständige Hydrolyse ein.



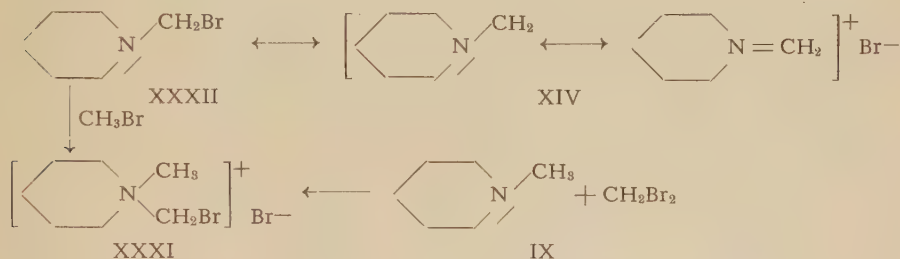
Diese Befunde lassen verstehen, daß man bei der Umsetzung von Bis-piperidino-methan (VII) mit Methylbromid in wasserhaltigem Alkohol oder bei Zutritt von Luftfeuchtigkeit statt der Verbindungen (XXVI) und (XXVII) nur Piperidin, Piperidin-hydrobromid, Bis-piperidino-methan-hydrobromid und Formaldehyd isolieren kann.

In Übereinstimmung hiermit erhielten, wie bereits erwähnt, E. Schmidt und P. Köhler <sup>5)</sup> aus Bis-piperidino-methan (VII) und Methyljodid in abs. Alkohol Bis-piperidino-methan-hydrojodid (IV), N-Dimethyl-piperidinium-jodid (III), Formaldehyd sowie Piperidin und sein Hydrojodid, zumal sie nach dem Abfiltrieren des zuerst ausgefallenen N-Dimethyl-piperidinium-jodids (III) die gesamte Mutterlauge freiwillig an der Luft verdunsten ließen, wobei sie das Auftreten von stark alkalischer Reaktion und Geruch nach Formaldehyd beobachteten. Ihre Versuchsanordnung unterschied sich von der unseren dadurch, daß abgesehen von der Verwendung von Methyljodid *ein* Mol Bis-piperidino-methan mit *zwei* Molen Alkylhalogenid zur Umsetzung gebracht wurden. E. Schmidt und P. Köhler <sup>5)</sup> fanden ferner nach Behandeln der Mutterlauge des N-Dimethyl-piperidinium-jodids mit Sodalösung, Ausschütteln mit Äther und anschließender Wasserdampfdestillation im Destillationsrückstand eine stickstoffhaltige Verbindung, deren Identifizierung ihnen nicht gelang. Eine derartige stabile Verbindung wurde bei unseren oben beschriebenen Umsetzungen nicht isoliert, obwohl im übrigen die Reaktion von Bis-piperidino-methan und Methyljodid sehr ähnlich der mit Methylbromid zu verlaufen schien. Der Unterschied im Reaktionsverlauf konnte aber dadurch bedingt sein, daß E. Schmidt und P. Köhler <sup>5)</sup> *ein* Mol Bis-piperidino-methan und *zwei* Mole Alkylhalogenid zur Umsetzung gebracht hatten. Daher ließen wir in einem weiteren Ansatz statt wie bisher äquimolare Mengen nunmehr *ein* Mol Bis-piperidino-methan und *zwei* Mole Methylbromid in wasserfreiem Äthanol aufeinander einwirken.

Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und als N-Dimethyl-piperidinium-bromid (XXIV) identifiziert. Die Mutterlauge wurde auf dem Wasserbad eingeeengt, mit Äther versetzt und konz. Sodalösung im Überschuß zugegeben. Aus der Ätherphase ließ sich Bis-piperidino-methan (VII) isolieren. Die wässrige Phase wurde nach Abtreibung des Piperidins (XI), im Wasserdampfstrom mit Bromwasserstoff neutralisiert und zur Trockne eingedampft. Durch Extraktion des Rückstandes mit abs. Alkohol ließ sich ein farbloses Salz isolieren, das insgesamt 58,5 % Brom enthält, davon aber nur die Hälfte als Bromion, wie eine Volhard-Bestimmung zeigte.

Aus den Analysenergebnissen war zu schließen, daß die aus dem Rückstand der Wasserdampfdestillation erhaltene Verbindung *N*-Methyl-*N*-brommethyl-piperidinium-bromid (XXXI) war. Der Beweis ließ sich dadurch erbringen, daß die gleiche Verbindung in guter Ausbeute auch aus *N*-Methyl-piperidin (IX) und Methylenbromid in abs. Alkohol zu erhalten war<sup>14)</sup>.

Die Entstehung dieses Salzes bei der Umsetzung von Bis-piperidino-methan mit Methylbromid ist auf Grund des bisher Gesagten nicht ohne weiteres verständlich. Nimmt man aber an, daß aus Carbeniumion (XIV) und Bromion  $\alpha$ -halogeniertes Amin (XXXII) entstehen kann und berücksichtigt man, daß Methylbromid im Überschuß vorhanden ist, so ist die Bildung von *N*-Methyl-*N*-brommethyl-piperidinium-bromid (XXXI) zu verstehen.



In diesem Zusammenhang scheint ein Hinweis nicht überflüssig, daß alle Befunde unserer Untersuchung auch zu erklären sind, wenn man an Stelle des Carbeniumions (XIV) das  $\alpha$ -halogenierte Amin (XXXII) als Zwischenprodukt annimmt. Eine solche Verbindung wäre durch starke Polarisierung der Kohlenstoff-Halogen-Bindung ausgezeichnet, und könnte damit im Sinne verschiedener Grenzformeln reagieren. Man müßte mit ähnlichen Verhältnissen wie bei den  $\alpha$ -halogenierten Äthern und Thioäthern rechnen, deren Umsetzungen auch auf Grund der stark polarisierten Kohlenstoff-Halogen-Bindungen vielfach kryptoionisch formuliert werden<sup>15)</sup>.

Wir haben schließlich noch an Stelle von Methylbromid *Brom-acetophenon* (XXXIII) mit *Bis-piperidino-methan* (VII) zur Umsetzung gebracht, um zu prüfen, ob auch bei Anwendung höherer Alkylhalogenide die analogen Reaktionsprodukte gebildet werden.

Gibt man äquimolare Mengen der beiden sorgfältig getrockneten Komponenten in absol. Äther zusammen, so schieden sich nach wenigen Minuten farblose Kristalle aus, die sich jedoch schon bald nach ihrer Entstehung gelbbraun verfärbten und nicht analysenrein isoliert werden konnten. Daß es sich hierbei um das erwartete *N*-Methylen-piperidino-*N*-phenacyl-piperidinium-bromid (XXXIV) handelte, konnte aber durch Ermittlung der bei der Hydrolyse entstehenden Produkte gezeigt werden.

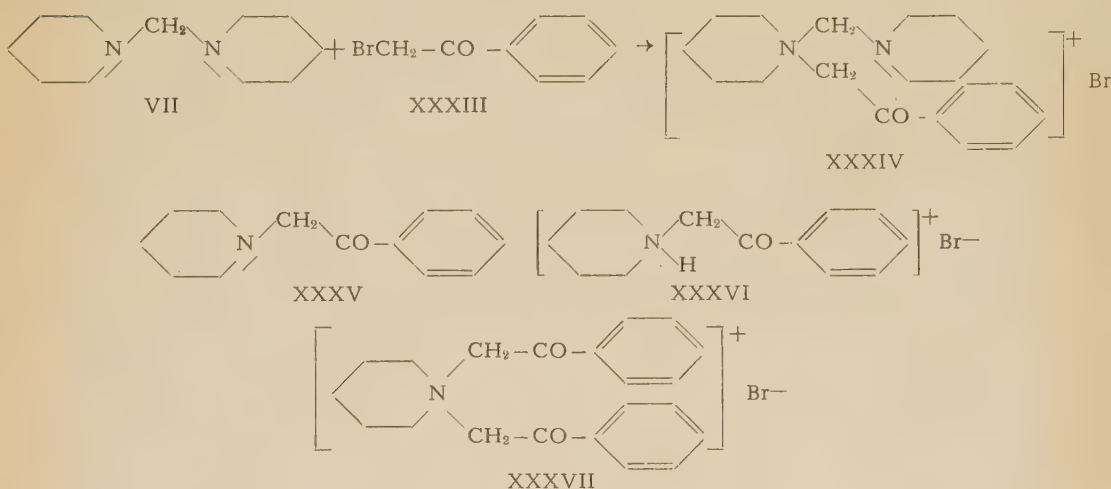
Die ausgefallenen Kristalle lösten sich in Wasser allmählich auf und es bildete sich eine alkalisch reagierende, stark nach Formaldehyd riechende, getrübbte Lösung. Sie wurde im Vakuum eingedampft, und der Rückstand mit Äther ausgezogen. Die Ätherlösung wurde im Vakuum fraktioniert, wobei *Bis-piperidino-methan* und *N*-Phenacyl-piperidin (XXXV) isoliert wurden; die in Äther nicht löslichen Anteile ließen sich durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol in *N*-Phenacyl-piperidin-hydrobromid (XXXVI) und *Piperidin-hydrobromid* (XII) trennen.

<sup>14)</sup> In ähnlicher Weise gewannen E. Schmidt u. F. M. Litterscheid, Liebigs Annal. Chem. **337**, 73 (1904) aus Trimethylamin und Methylenbromid Brommethyl-trimethyl-ammonium-bromid.

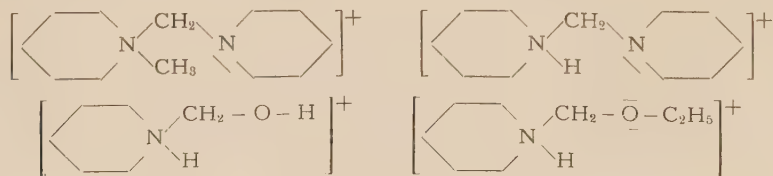
<sup>15)</sup> Z. B. W. Cocker, A. Lapworth u. A. Walton, Journ. chem. soc. London **1930**, 440; H. Böhme, H. Fischer u. R. Frank, Liebigs Annal. Chem. **563**, 54 (1949); H. Böhme, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 248 (1941).

Aus der Isolierung der angegebenen Hydrolyseprodukte kann man also mit großer Wahrscheinlichkeit schließen, daß es sich bei dem aus äquimolaren Mengen Brom-acetophenon und Bis-piperidino-methan entstandenen Reaktionsprodukt um das monoquartäre Salz *N-Methylenpiperidino-N-phenacyl-piperidinium-bromid* (XXXIV) handelt, das sich mit Wasser in analoger Weise wie das genauer untersuchte monoquartäre Salz (V) zersetzt.

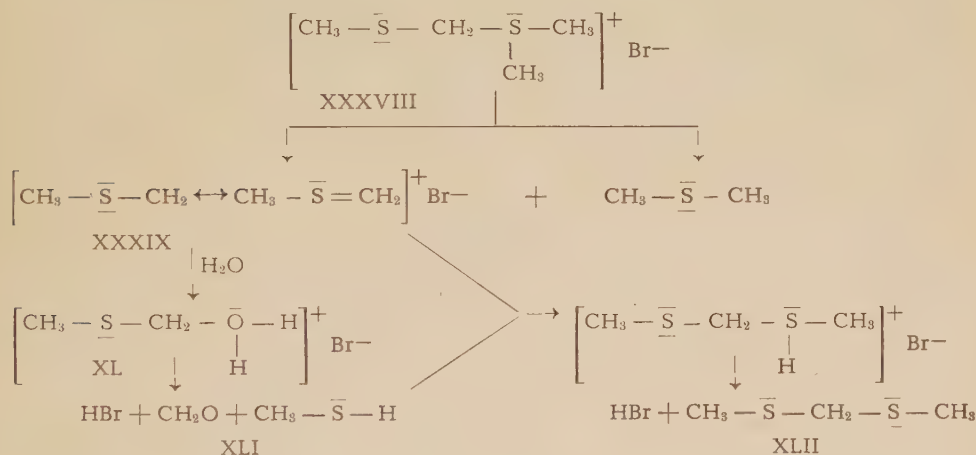
Setzt man schließlich ein Mol *Bis-piperidino-methan* (VII) mit zwei Molen *Brom-acetophenon* (XXXIII) in wasserhaltigem Äther um, so schied sich zunächst ein Gemisch von *N-Phenacyl-piperidin-hydrobromid* (XXXV) und *Piperidin-hydrobromid* (XII) ab, das aus Alkohol zu trennen war. Aus der Mutterlauge wurde neben weiteren Piperidin-hydrobromid (XII) eine kleine Menge *N-Bis-phenacyl-piperidinium-bromid* (XXXVII) isoliert, dessen Bildung aus dem zunächst entstandenen *N-Phenacyl-piperidin* (XXXV) mit dem im Überschuß vorhandenen Brom-acetophenon (XXXIII) zu verstehen ist.



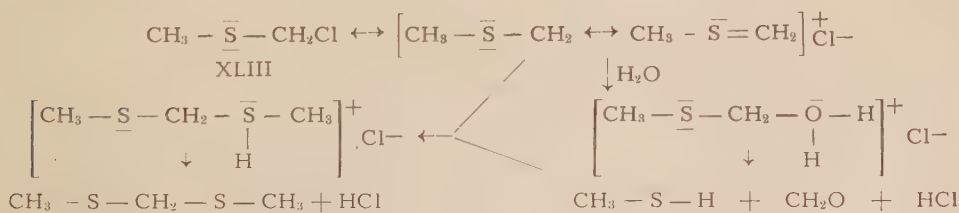
Wenn man zusammenfassend die Eigenschaften der hier erstmals beschriebenen monoquartären Salze des Bis-piperidino-methans betrachtet, so wird es verständlich, daß ihre Darstellung nur im indifferenten Lösungsmittel und bei möglichst vollständigem Ausschluß von Wasser möglich ist, da Stoffe, die als Protonendonatoren wirken können, schnelle Zersetzung bewirken. Hierbei bestehen anscheinend nur graduelle Unterschiede zwischen der Reaktionsfähigkeit der quartären und der analogen tertiären Salze, und auch die entsprechenden Stickstoff-Sauerstoff-Verbindungen zeigen eine gleichartige Instabilität.



Alle diskutierten Umsetzungen dieser Verbindungen sind zu verstehen, wenn man das resonanzstabilisierte *Carbeniumion* (XIV) in den Mittelpunkt der theoretischen Betrachtungen stellt. Wie weit diese Auffassung auch auf andere, ähnlich gebaute Verbindungstypen und ihre Umsetzungen zu übertragen ist, soll durch weitere Untersuchungen geklärt werden. Ein Hinweis auf die sehr ähnlich verlaufende Hydrolyse der *Alkylmercaptomethyl-sulfonium-salze* (XXXVIII) ist hier am Platze. Man kann diese Salze durch Umsetzung von  $\alpha$ -halogenierten Thioäthern und Dialkylsulfiden oder durch Anlagerung von Alkylhalogeniden an Formaldehyd-dialkyl-mercaptale darstellen<sup>16)</sup>, sie sind nur wenig beständig und zerfallen in wässriger Lösung schnell. Wahrscheinlich wird in erster Phase die Bindung zwischen Sulfoniumschwefel und Kohlenstoff gelöst und es bildet sich neben Dimethylsulfid ein resonanzstabilisiertes Carbeniumion (XXXIX), das sich in zweiter Phase an das unverbundene Elektronenpaar einer Wassermolekel anlagert. Das entstehende Oxoniumsalz (XL), das sich vom Halbmercaptal des Formaldehyds ableitet, geht unter Abspaltung von Formaldehyd in Mercaptan (XLI) über, das sodann mit weiteren Carbeniumionen (XXXIX) unter Bildung des Mercaptals (XLII) reagiert.



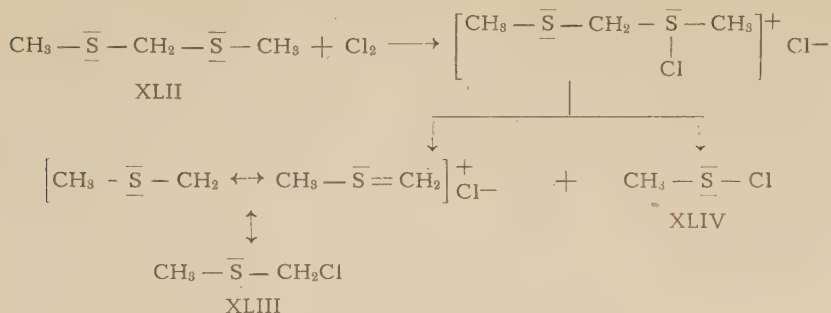
Vielleicht ist analoger Weise auch die Hydrolyse der  $\alpha$ -halogenierten *Thioäther* (XLIII) zu deuten<sup>17)</sup>,



<sup>16)</sup> H. Böhme, R. Frank u. W. Krause, Chem. Ber. **82**, 433 (1949).

<sup>17)</sup> H. Böhme, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 248 (1941).

sowie die Spaltung der *Formaldehyd-mercaptale* (XLII) mit Chlor, die Alkylschwefel-chloride (XLIV) neben  $\alpha$ -halogenierten Thio-äthern liefert <sup>18)</sup>.



Schließlich verdienen in diesem Zusammenhang auch einige Ergebnisse anderer Autoren Interesse, z. B. die in der Einleitung erwähnte Darstellung von bisquartären Salzen, der Methylen-diamin-Reihe <sup>3) 4)</sup>. Wie weit diese Angaben den Tatsachen entsprechen, wird erst eine Nachprüfung lehren können.

<sup>18)</sup> H. Böhme u. H. J. Gran, *Liebig's Annal. Chem.* **577**, 60 (1952).

## Beschreibung der Versuche

Wesentlich bei der Durchführung des Hauptteils der folgenden Versuche war ein möglichst vollständiger Ausschluß von Wasser. Schon durch Zutritt von Luftfeuchtigkeit oder durch die Wasserhaut ungenügend getrockneter Geräte wurden häufig abweichende Ergebnisse erhalten. Aus diesem Grunde wurden Schliffgeräte verwendet, die es erlaubten, sowohl Umsetzungen als auch Absaugen, Reinigen und Trocknen der Reaktionsprodukte unter sorgfältig getrocknetem Stickstoff durchzuführen, und Filtrate sowie Niederschläge in andere Gefäße ohne Zutritt der Außenluft zu überführen. Die Aufbewahrung der empfindlichen Substanzen erfolgte im allgemeinen unter trockenem Stickstoff. Vor Gebrauch der Apparatur wurden sämtliche Teile durch mehrfaches Evakuieren, Erwärmen und Durchleiten von trockenem Stickstoff von Feuchtigkeit befreit. Die Ausgangsstoffe wurden gleichfalls unmittelbar vor Ausführung der Versuche durch geeignete Methoden getrocknet und nach Möglichkeit direkt in die Reaktionsgefäße unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit hineindestilliert.

Größte Sorgfalt wurde auf die Reinigung und Trocknung der verwendeten Lösungsmittel Äther und Äthanol gelegt, Äther wurde zunächst mit alkalischer Permanganatlösung geschüttelt; nach mehrtägigem Stehenlassen über Calciumchlorid wurde sodann mit frisch ausgeglühtem Silicagel behandelt und die jeweils benötigte Menge unmittelbar vor Ausführung des Versuches über Natrium destilliert. Zur Darstellung von „wasserfreiem Äthanol“ wurde käuflicher absol. Alkohol zur Entfernung des Aldehyds nach H. Dubowitz<sup>19)</sup> mit Natronlauge und Zinkstaub am Rückflußkühler gekocht und dann destilliert. Im Destillat wurde die Hauptmenge Wasser durch mehrstündiges Kochen über Calciumoxyd und anschließende zweite Destillation beseitigt. Dann wurde nach H. Lund und J. Bjerrum<sup>12)</sup> mit durch Jod aktiviertem Magnesium erhitzt und das so gewonnene wasserfreie Äthanol direkt nach der dritten Destillation verwendet. Als Kriterium der Abwesenheit von Wasser diente das Verhalten gegen trockenes Kaliumpermanganat, das wasserfreien Alkohol nur ganz schwach gelblich färbt.

### Bis-piperidino-methan

In 50 g Piperidin wurden 8,8 g Paraformaldehyd in kleinen Anteilen unter schwachem Erwärmen auf dem Wasserbad eingetragen. Es trat heftige Reaktion ein, wobei sich das Gemisch durch ausgeschiedenes Wasser trübte. Nach Zugabe von frisch geglühtem  $K_2CO_3$  wurde abgetrennt und i. Vak. fraktioniert. Sdp.<sub>15</sub> 115°. Das Destillat wurde über Na aufbewahrt und vor jeder Umsetzung über Na destilliert. Ausbeute: 44 g (82 % d. Th.).

Die Reinheitsprüfung erfolgte durch Formaldehyd- und Amintitration. Zur Bestimmung des Formaldehyds wurde die Substanz in 25 ml 0,1 n-HCl eingewogen, die sich in einem 100 ml Meßkolben befand. Nach gutem Durchmischen wurde zur Marke aufgefüllt und aliquote Teile zur Titration verwendet. Nach W. Krause<sup>7)</sup> wurden je 2 Tropfen einer 0,1proz. alkohol. Dimethylgelb-Lösung und einer 0,1proz. wässrigen Methylenblau-Lösung zugesetzt und sodann 0,1 n-KOH bis zum Farbumschlag nach Grün. Dann wurde eine Lösung von Hydroxylamin-hydrochlorid in Wasser, die ebenfalls mit 0,1 n-KOH gegen das genannte Indikator-Gemisch neutralisiert war, zugegeben, und das Ganze eine Stunde sich selbst überlassen, wobei die Farbe wieder nach Violett umschlug. Anschließend wurde mit 0,1 n-KOH bis zum Umschlag nach Grün titriert.

194,8 mg Sbzt.: 10,80; 10,74; ml 0,1 n-KOH

$C_{11}H_{22}N_2$  (182,3) Ber. (für 1 Mol  $CH_2O$ ): 10,69 ml.

Zur Bestimmung des Amins wurde die Sbzt. in 30 ml 0,1 n-HCl eingewogen, die sich in einem 100 ml Meßkolben befanden; durch Schütteln wurde gelöst, nach 15 Min. aufgefüllt und in aliquoten Teilen die überschüssige Säure mit 0,1 n-KOH gegen Methylrot zurücktitriert.

178,6 mg Sbzt.: 19,54; 19,55 ml 0,1 n-HCl

$C_{11}H_{22}N_2$  (182,3) Ber. (für 2 Mol Amin): 19,59 ml.

<sup>19)</sup> Chem. Ztg. 46, 654 (1922)

## N-Methylenpiperidino-N-methyl-piperidinium-bromid

8,6 g *Methylbromid* wurden über Calciumbromid destilliert und in 60 ml tief gekühltem, abs. Äther aufgefangen, der sich im mit  $N_2$  gefüllten Reaktionsgefäß befand. Andererseits wurde eine Lsg. von 16 g über Na destill. *Bis-piperidino-methan* in 60 ml abs. Äther hergestellt und beide Lsgn. unter  $N_2$  vereinigt. Das Gemisch blieb verschlossen vier Tage sich selbst überlassen, wobei sich eine beträchtliche Menge farbloser Kristalle abschied. Diese wurden unter  $N_2$  abgesaugt und mit abs. Äther gewaschen. Nach dem Trocknen wurden sie, ohne mit der Außenluft in Berührung gekommen zu sein, in ein mit  $N_2$  gefülltes Gefäß überführt. Ausbeute: 22,5 g (92 % d. Th.).

Die Zusammensetzung der isolierten Substanz ist nach den üblichen Analysen-Methoden nicht zu ermitteln und wurde deshalb — wie bei einem großen Teil der im folgenden beschriebenen Substanzen — durch quantitative Bestimmung der Hydrolyseprodukte ausgeführt.

a) *Argentometr. Bestimmung der Bromionen*: Sbst. wurde aus dem mit  $N_2$  gefüllten Gefäß in einen mit 5 ml 25-proz.  $HNO_3$  beschickten 100-ml-Meßkolb. eingewogen, durch Schütteln gelöst und nach 15 Min. mit Wasser aufgefüllt. In aliquoten Teilen wurden Bromionen nach Volhard titriert.

251,2 mg Sbst.: 9,13 ml 0,1 n- $AgNO_3$

278,0 mg Sbst.: 10,04 ml 0,1 n- $AgNO_3$

$C_{12}H_{25}N_2Br$  (277,3) Ber.: 9,06 ml; 10,03 ml.

b) *Acidimetr. Bestimmung des Aminstickstoffs*: Sbst. wurde in 20 ml 0,1 n-HCl, die sich in einem 100 ml Meßkolben befanden, eingewogen, durch Schütteln gelöst, nach 15 Min. aufgefüllt und in aliquoten Teilen die überschüssige Säure mit 0,1 m-KOH gegen Methylrot zurücktitriert.

200,4 mg Sbst.: 7,32 ml 0,1 n-HCl

246,5 mg Sbst.: 8,94 ml 0,1 n-HCl

$C_{12}H_{25}N_2Br$  (277,3) Ber. (für 1 Mol Amin): 7,23 ml; 8,89 ml

c) *Acidimetr. Bestimmung des Formaldehyds nach der Oxim-Methode* 7): Sbst. wurde in 20 ml 0,1 n-HCl eingewogen, die sich in einem 100-ml-Meßkolben befanden. Durch Umschütteln wurde gelöst, nach 15 Minuten zur Marke aufgefüllt und zur Bestimmung des Formaldehyds aliquote Teile verwendet.

240,2 mg Sbst.: 8,72 ml 0,1 n-KOH

253,7 mg Sbst.: 9,25 ml 0,1 n-KOH

$C_{12}H_{25}N_2Br$  (277,3) Ber. (für 1 Mol  $CH_2O$ ): 8,66 ml; 9,15 ml

## Hydrolyse von N-Methylenpiperidino-N-methyl-piperidinium-bromid mit der 10-fachen Menge Wasser

20 g *N-Methylenpiperidino-N-methyl-piperidinium-bromid* wurden mit 200 ml Wasser von Zimmertemp. übergossen und durch Umschütteln gelöst. Die durch ölige Tröpfchen getrübbte Lsg. wurde 12-mal mit je 5 ml Äther ausgeschüttelt und die vereinigten Ätherauszüge  $A_1$  sowie die wässr. Lsg.  $B_1$  getrennt untersucht.

$A_1$  wurde mit  $K_2CO_3$  getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in Petroläther aufgenommen, die Lsg. erneut mit  $K_2CO_3$  getrocknet und auch der Petroläther i. Vak. abgesaugt. Es hinterblieben 6,5 g eines Gemisches  $C_1$  aus *Piperidino-methanol* und *Bis-piperidino-methan*.

Die Zusammensetzung des Öles  $C_1$  wurde mit Hilfe einer indirekten Analyse durch quantitative Bestimmung der Hydrolyse-Produkte sowie durch Messung des Brechungsindex ermittelt.

a) *Acidimetr. Bestimmung des Aminstickstoffs*.

200,0 mg Sbst.: 21,40; 21,44 ml 0,1 n-HCl

b) *Acidimetr. Bestimmung des  $CH_2O$  nach der Oxim-Methode*.

322,0 mg Sbst.: 18,82; 18,86 ml 0,1 n-KOH

Die bei a) und b) gefundenen Werte stimmen auf ein Gemisch von 11,4 % Piperidino-methanol und 88,6 % Bis-piperidino-methan.

c) Zunächst wurde der Brechungsindex von reinem Piperidino-methanol<sup>20)</sup> und reinem Bis-piperidino-methan ermittelt, anschließend von Gemischen beider Komponenten. Die in Figur 1 graphisch dargestellten Ergebnisse zeigen, daß sich die Brechungsindices zwischen den Grenzwerten für reines Piperidino-methanol ( $n_D^{20} = 1,4605$ ) und reines Bis-piperidino-methan ( $n_D^{20} = 1,4829$ ) linear ändern.

Für  $[C_1]$  wurde ein Brechungsindex von  $n_D^{20} = 1,4791$  gefunden, entsprechend einer Zusammensetzung von 16 Mol % Piperidino-methanol und 84 Mol % Bis-piperidino-methan. Umgerechnet auf Gewichtsprocente entspricht dies 11 % Piperidino-methanol und 89 % Bis-piperidino-methan.

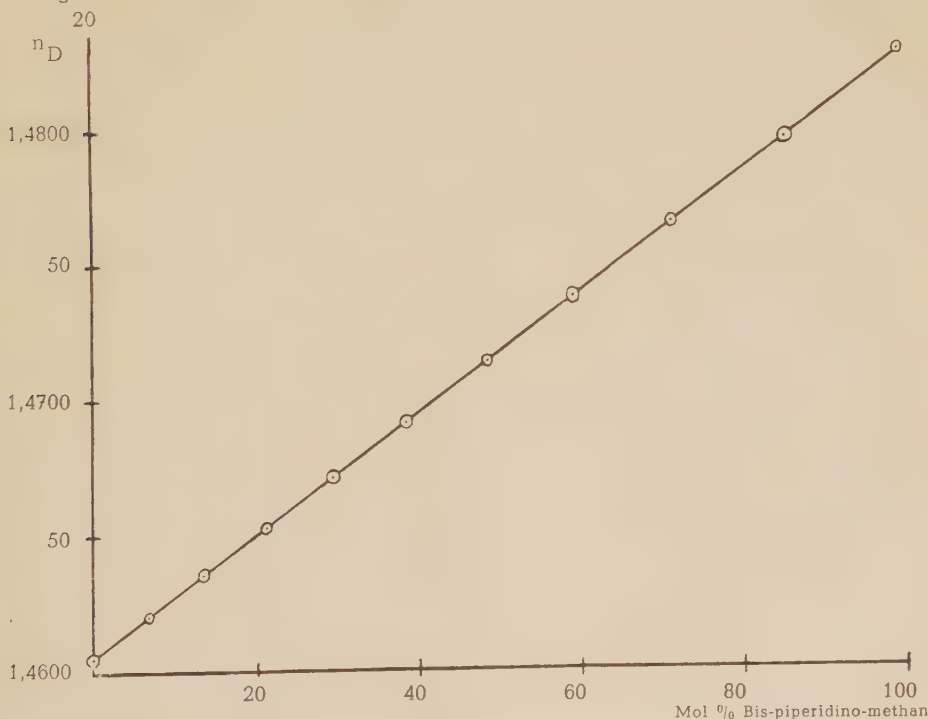
Die wässrige Lösung  $[B_1]$  wurde auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Es hinterblieb ein krist. Rückstand  $[D_1]$  aus *N-Methyl-piperidin-hydrobromid*.

Ein Teil von  $[D_1]$  wurde nach Umkristallisieren aus Aceton analysiert. Schmp. 183°C.

$C_8H_{14}NBr$ . (180,1) Ber.: C 40,01; H 7,84; N 7,78; Br 44,36

Gef.: C 40,19; H 7,86; N 8,00; Br 44,53

Die Hauptmenge von  $[D_1]$  wurde in 40 ml 40-proz. NaOH gelöst und mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde mit  $K_2CO_3$  im Überschuß versetzt und mit Äther erschöpft. Der nach Absaugen des Äthers erhaltene, ölige Rückstand wurde zunächst auf Anwesenheit von Piperidin geprüft, indem 0,5 g in 5 ml absol. Äther gelöst und mit 0,5 g Phenylsenföls versetzt wurden. Auch nach 5-stünd. Stehenlassen bei Zimmertemp. trat keine Abscheidung von *N*-Phenyl-*N'*,*N'*-pentamethylen-thioharnstoff<sup>8)</sup> auf. Modellversuche zeigten, daß man auf diese Weise noch 12 mg Piperidin in 5 ml Äther nachweisen kann und zwar auch in Gegenwart von *N*-Methyl-piperidin, das mit Phenylsenföl nicht reagiert.



Figur 1  
Brechungsindices von Gemischen aus Piperidino-methanol und Bis-piperidino-methan

<sup>20)</sup> Darstellung siehe bei Piperidino-methanol-hydrobromid

Zur Überführung in das *ferrocyanwasserstoffsäure Salz*<sup>21)</sup> wurden 1 g des durch Wasserdampfdestillation von  $[D_1]$  gewonnenen *N-Methyl-piperidins* unter Eiskühlung in 10 ml 12,5-proz. HCl gelöst und 5 ml 10-proz. Kalium-ferrocyanid-Lösung zugefügt. Die nach mehrstündigem Stehenlassen ausgeschiedenen, farblosen Kristalle wurden abgesaugt und mit kaltem Aceton gewaschen. Schmp. 180° (nach Blaufärbung gegen 165°).

$[C_{12}H_{28}N_2] \cdot H_2[Fe(CN)_6]$  (414,3) Ber.: 19,3 %  $Fe_2O_3$ ; Gef. 19,7 %

2 g des durch Wasserdampfdestillation von  $[D_1]$  erhaltenen *N-Methyl-piperidins* wurden in 10 ml Äther gelöst und 8 g Brom-acetophenon in 40 ml Äther zugefügt. Nach 5 Stunden wurden die gebildeten farblosen Kristalle abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 5,1 g (83 % d. Th.). *N-Methyl-N-phenacyl-piperidinium-bromid*<sup>22)</sup>. Schmp. und Mischschmp. 140° (aus Alkohol).

$C_{14}H_{20}ONBr$  (298,2) Ber.: Br. 26,80; Gef.: 26,81; 26,64

## Modellversuche zur Bildung von Piperidino-methanol und Bis-piperidino-methan

9,9 g *N-Methyl-piperidin*<sup>22)</sup>, 17,0 g 47-proz. wässr. *Bromwasserstoff*, 8,5 g *Piperidin* und 8,3 g 36-proz. *Formaldehyd-Lösung* wurden vorsichtig zusammengegeben, wobei durch sorgfältiges Kühlen darauf geachtet wurde, daß die Temperatur der Mischung nicht über 20° stieg. Nach 1-stdg. Stehenlassen bei Zimmertemp. wurde 3-mal mit je 10 ml Äther ausgeschüttelt und die wässr. Phase  $[E_1]$  sowie die vereinigten Ätherauszüge  $[F_1]$  getrennt untersucht.

Aus  $[E_1]$  wurde nach Abdestillieren des Wassers durch frakt. Kristallisation aus 96-proz. Alkohol *Piperidin-hydrobromid* (Schmp. 235°)

$C_5H_{12}NBr$  (166,1) Ber.: Br 48,12; Gef.: Br 48,15; 48,07

und *N-Methyl-piperidin-hydrobromid* (Schmp. 184°) erhalten

$C_6H_{14}NBr$  (180,1) Ber.: Br 44,36; Gef.: 44,44; 44,36

$[F_1]$  wurde i. Vak. vom Äther befreit. Der ölige Rückstand wurde zum Nachweis von etwa entstandenem Bis-piperidino-methan unter Eiskühlung in Schwefelkohlenstoff gelöst, sodann Äther im Überschuß zugegeben und die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt. Es handelte sich um das *Piperidiniumsalz* der *Piperidin-N-dithio-carbonsäure*<sup>23)</sup>, Schmp. 174° (aus Alkohol), das man durch Umsetzung von Piperidin oder Piperidino-methanol mit Schwefelkohlenstoff gewinnen kann. Das Äther-Schwefelkohlenstoff-Gemisch schied beim Einengen auf dem Wasserbad nochmals eine kleine Menge der gleichen Verbindung ab, die abfiltriert wurde, und verdampft dann ohne Rückstand. Bei Anwesenheit von Bis-piperidino-methan hätte sich eine in Äther lösliche Additionsverbindung mit Schwefelkohlenstoff bilden müssen<sup>23)</sup>.

Weitere Modellversuche, bei denen die Reihenfolge des Zusammengebens der vier Ausgangsstoffe variiert wurde, die übrige Durchführung aber wie beschrieben erfolgte, führten zum gleichen Ergebnis.

In weiteren Versuchen wurden die gleichen Mengen *N-Methyl-piperidin*, *Bromwasserstoff*, *Piperidin* und *Formaldehyd* ohne Kühlung gemischt und die Mischung anschließend 5 Min. auf 60–70° erwärmt. Nach Abkühlung auf Zimmertemp. wurde 3-mal mit je 10 ml Äther ausgeschüttelt und wässr. Phase  $[G_1]$  sowie Ätherauszug  $[H_1]$  wie oben untersucht.

$[G_1]$  enthielt wieder *Piperidin-hydrobromid* Schmp. 235°

$C_5H_{12}NBr$  (166,1) Ber.: Br 48,12; Gef.: 48,20; 48,07

und *N-Methyl-piperidin-hydrobromid*, Schmp. 184°,

$C_6H_{14}NBr$  (180,1) Ber.: Br 44,36; Gef.: 44,47; 44,25

die durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol getrennt wurden.

<sup>21)</sup> Vgl. H. Meyer, Analyse u. Konstitutionsermittlung, Wien, 1938.

<sup>22)</sup> *N-Methyl-piperidin* wurde nach H. T. Clarke, H. B. Gillespie und S. Z. Weishauss, Journ. Amer. chem. Soc. **55**, 4571 (1933) dargestellt und hieraus mit Brom-acetophenon das Vergleichspräparat gewonnen.

<sup>23)</sup> A. Ehrenberg, Journ. prakt. Chem. [2] **36**, 128 (1887).

[H<sub>1</sub>] wurde i. Vak. vom Äther befreit und unter Eiskühlung mit Schwefelkohlenstoff im Überschuß versetzt. Nach Zugabe von Äther wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt und nach Umkristallisieren aus Alkohol durch Schmp. und Mischschmp. 172° als *Piperidinsalz* der *Piperidin-N-dithiocarbonsäure*<sup>23)</sup> identifiziert. Die nach Absaugen der Kristalle verbliebene Mutterlauge wurde etwas eingengt, erneut mit absol. Äther versetzt und wieder eingedampft. Hierbei sich nochmals abscheidende Kristalle der erstgenannten Verbindung wurden abfiltriert. Endlich wurde das Schwefelkohlenstoff-Äther-Gemisch völlig eingedunstet und der Rückstand mit kaltem Äther extrahiert. Nach Verdampfen dieser Äther-Lösung verblieb eine ölige Flüssigkeit, die zu einer harten, sandigen Masse erstarrte, Schmp. 58° und in Äther sowie Alkohol löslich war und das schon von A. Ehrenberg<sup>23)</sup> zur Identifizierung von Bis-piperidinomethan benutzte *Additionsprodukt* mit *Schwefelkohlenstoff* darstellte.

### Piperidino-methanol-hydrobromid

Das zur Darstellung dieser Verbindung benötigte *Piperidino-methanol* wurde nach L. Henry<sup>24)</sup> durch Umsetzung von *Piperidin* und wässriger *Formaldehyd*-Lsg. unter sorgfältiger Kühlung gewonnen und zum Trocknen mehrfach mit frisch geglühtem Kaliumcarbonat behandelt. Zur Reinheitsprüfung wurde Formaldehyd-Bestimmung und Amin-Titration in der gleichen Weise ausgeführt, wie bereits bei Bis-piperidinomethan beschrieben.

253,6 mg Sbst.: 22,12; 22,14 ml 0,1 n-KOH  
 C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>ON (115,2) Ber. (für 1 Mol Formaldehyd): 21,99 ml.

250,8 mg Sbst.: 21,74; 21,71 ml 0,1 n-HCl  
 C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>ON (115,2) Ber. (für 1 Mol Amin): 21,78 ml.

Auf anderem Wege läßt sich ein analysenreines Präparat auch durch Auflösen von *Trioxymethylen* in *Piperidin* in der Kälte gewinnen.

Zur Darstellung des Hydrobromids wurden 20 g analysenreines *Piperidino-methanol* in 50 ml absol. Äther gelöst und diese Lösung mehrfach unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit mit Silicagel behandelt. Anschließend wurde ein langsamer Strom von über Calciumbromid und Phosphorpentoxyd sorgfältig getrocknetem Bromwasserstoff eingeleitet, bis etwa 10 g farbloser Kristalle ausgefallen waren. Diese wurden unter N<sub>2</sub> abgetrennt, mit Äther gewaschen und im N<sub>2</sub>-Strom getrocknet.

186,4 mg Sbst.: 9,50 ml 0,1 n-AgNO<sub>3</sub>  
 181,8 mg Sbst.: 9,30 ml 0,1 n-AgNO<sub>3</sub>  
 C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>ONBr (196,1) Ber.: 9,51 ml; 9,27 ml

100,4 mg Sbst.: 4,98 ml 0,1 n-KOH  
 120,6 mg Sbst.: 6,00 ml 0,1 n-KOH  
 C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>ONBr (196,1) Ber. (für 1 Mol CH<sub>2</sub>O): 5,12 ml; 6,15 ml

### Umsetzung von Piperidino-methanol-hydrobromid mit N-Methyl-piperidin

5 g *Piperidino-methanol-hydrobromid* wurden in ein Gemisch von 2,6 g *N-Methyl-piperidin* und 50 ml Wasser eingetragen. Nach 1-stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde mit Äther erschöpft und Ätherphase [J<sub>1</sub>] von der wässr. Phase [H<sub>1</sub>] getrennt aufgearbeitet.

[J<sub>1</sub>] wurde mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet, i. Vak. vom Äther befreit und im Rückstand acidimetrisch Aminstickstoff sowie Formaldehyd bestimmt. Die Analyse deutet auf das Vorliegen von reinem *Piperidino-methanol* hin.

<sup>24)</sup> Bull, Acad. roy. Belgique [3] 28, 355,  
 Vergl. Ber. dtsch. chem. Ges. 28 (R), 851 (1896)

202,4 mg Sbst.: 17,32 ml 0,1 n-KOH  
236,8 mg Sbst.: 20,28 ml 0,1 n-KOH  
 $C_6H_{13}ON$  (115,2) Ber. (für 1 Mol  $CH_2O$ ): 17,57 ml; 20,56 ml

190,7 mg Sbst.: 16,74 ml 0,1 n-HCl  
187,4 mg Sbst.: 16,32 ml 0,1 n-HCl  
 $C_6H_{13}ON$  (115,2) Ber. (für 1 Mol Amin): 16,56 ml; 16,26 ml

$[K_1]$  wurde i. Vak. eingedunstet. Es hinterblieb *N-Methyl-piperidin-hydrobromid*, Schmp. 183°.

$C_6H_{14}NBr$  (180,1) Ber.: Br 44,36; Gef.: 44,43; 44,56

### Bis-piperidino-methan-hydrobromid

20 g *Bis-piperidino-methan* wurden über Na destilliert, in 30 ml abs. Äther aufgefangen und unter Luftabschluß mit trock. HBr in abs. Äther bis fast zur Neutralisation versetzt. Die ausgefallenen, farblosen Kristalle wurden unter  $N_2$  abgesaugt, mit abs. Äther gewaschen und getrocknet.

120,7 mg Sbst.: 4,51 ml; 4,54 ml 0,1 n- $AgNO_3$   
 $C_{11}H_{23}N_2Br$  (263,2) Ber.: 4,59 ml

190,5 mg Sbst.: 7,19 ml; 7,17 ml 0,1 n-KOH  
 $C_{11}H_{23}N_2Br$  (263,2) Ber.: (für 1 Mol  $CH_2O$ ): 7,24 ml

### Umsetzung von Bis-piperidino-methan-hydrobromid mit N-Methyl-piperidin

5,0 g *Bis-piperidino-methan-hydrobromid* wurden in ein Gemisch von 1,9 g *N-Methyl-piperidin* und 40 ml Wasser eingetragen. Nach 1stdg. Stehenlassen bei Zimmertemp. wurde mit Äther ausgeschüttelt und Ätherphase  $[L_1]$  von wässriger Phase  $[M_1]$  getrennt aufgearbeitet.

$[L_1]$  wurde mit  $K_2CO_3$  getrocknet, der Äther i. Vak. verdampft und im Rückstand acidimetr. Aminstickstoff sowie Formaldehyd bestimmt. Die Analyse deutet auf das Vorliegen von reinem *Bis-piperidino-methan* hin.

222,7 mg Sbst.: 24,18 ml 0,1 n-HCl  
268,6 mg Sbst.: 29,16 ml 0,1 n-HCl  
 $C_{11}H_{22}N_2$  (182,3) Ber. (für 2 Mol Amin): 24,43 ml, 29,47 ml

310,4 mg Sbst.: 16,88 ml 0,1 n-KOH  
298,2 mg Sbst.: 16,20 ml 0,1 n-KOH  
 $C_{11}H_{22}N_2$  (182,3) Ber. (für 1 Mol  $CH_2O$ ): 17,03 ml; 16,36 ml

$[M_1]$  wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft. Es hinterblieb *N-Methyl-piperidin-hydrobromid*, Schmp. 183°.

$C_6H_{14}NBr$  (180,1) Ber.: Br 44,36; Gef.: 44,12; 44,59

### Hydrolyse von N-Methylenpiperidino-N-methyl-piperidinium-bromid mit der halben Menge Wasser

20 g *N-Methylenpiperidino-N-methyl-piperidinium-bromid* wurden mit 10 ml Wasser von Zimmertemperatur kräftig geschüttelt. Es bildete sich ein stark alkalisch reagierendes, heterogenes Gemisch, das sich nach 1-stündigem Stehenlassen in zwei Schichten getrennt hatte. Es wurde wiederholt mit je 5 ml Äther ausgeschüttelt, und wässrige Phase  $[O_1]$  und Ätherausschüttelungen  $[N_1]$  getrennt aufgearbeitet.

$\boxed{\text{N}_1}$  wurden mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  getrocknet und der Äther i. Vak. abgesaugt. Es verblieben 6,1 g eines farblosen Öles, das nach der Analyse aus *Bis-piperidino-methan* bestand.

$$n_D^{20} = 1,4829$$

$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2$  (182,3) Ber.: C 72,47; H 12,16; N 15,37  
Gef.: C 72,22; H 12,17; N 15,40

160,8 mg Sbst.: 17,60 ml 0,1 n-HCl  
199,2 mg Sbst.: 21,76 ml 0,1 n-HCl  
 $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2$  (182,3) Ber. (für 2 Mol Amin): 17,64 ml; 21,85 ml

201,6 mg Sbst.: 11,20 ml 0,1 n-KOH  
280,0 mg Sbst.: 15,60 ml 0,1 n-KOH  
 $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2$  (182,3) Ber. (für 1 Mol  $\text{CH}_2\text{O}$ ): 11,06 ml; 15,36 ml

$\boxed{\text{O}_1}$  roch stark nach *Formaldehyd* und wurde mit Wasser auf 40 ml aufgefüllt; in 1 ml dieser Lösung wurde eine Formaldehyd-Bestimmung nach der Oxim-Methode ausgeführt.

Gef.: 8,70 ml 0,1 n-KOH, entsprechend 26,1 mg  $\text{CH}_2\text{O}$  in 1 ml Lösung d. h. 1,04 g in der Gesamtmenge von 40 ml Lösung.

Der Rest der wäßr. Lösung  $\boxed{\text{O}_1}$  wurde zur Trockne eingedampft wobei sich 12,0 g *N-Methyl-piperidin-hydrobromid* in Form grober Kristalle ausschieden. Zur Prüfung auf Reinheit wurde die Base durch Zusatz von Natronlauge in Freiheit gesetzt, mit Wasserdampf übergetrieben und in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  wurde der Äther verdunstet und der Rückstand analysiert.

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}$  (99,2) Ber.: C 72,66; H 13,21; N 14,13  
Gef.: C 72,72; H 13,23; N 14,22

Die Prüfung der isolierten Base auf Piperidin mit Phenylsenföl verlief negativ. Aus 20 g *N-Methylenpiperidino-N-methyl-piperidinium-bromid* berechnen sich auf Grund der im theoretischen Teil angegebenen Bruttogleichung der Hydrolyse.

|                                |                            |
|--------------------------------|----------------------------|
| Bis-piperidino-methan          | Ber.: 6,58 g; Gef. 6,1 g   |
| N-Methyl-piperidin-hydrobromid | Ber.: 12,99 g; Gef. 12,0 g |
| Formaldehyd                    | Ber.: 1,08 g; Gef. 1,04 g  |

### Solvolyse von

#### N-Methylenpiperidino-N-methyl-piperidinium-bromid mit N-Methyl-anilin

20 g *N-Methylenpiperidino-N-methyl-piperidinium-bromid* wurden in 40 g *N-Methyl-anilin* unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit durch Schütteln gelöst. Die klare Lösung wurde mit Äther im Überschuß versetzt und die ausgeschiedenen Kristalle  $\boxed{\text{A}_2}$  von der Mutterlauge  $\boxed{\text{B}_2}$  unter Luftabschluß abgetrennt.

$\boxed{\text{B}_2}$  wurde mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  getrocknet und zunächst bei Atmosphärendruck, sodann i. Vak. fraktioniert, wobei 3 Fraktionen erhalten wurden:

$\boxed{\text{C}_2}$  *N-Methyl-piperidin*, Sdp.<sub>759</sub> 106—107°  
250,6 mg Sbst.: 25,09 ml 0,1 n-HCl  
240,8 mg Sbst.: 24,36 ml 0,1 n-HCl  
 $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}$  (99,2) Ber. (für ein Mol Amin): 25,27 ml; 24,28 ml

$\boxed{\text{D}_2}$  *N-Methyl-anilin*, Sdp.<sub>25</sub> 97°  
 $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$  (107,2) Ber.: C 78,46; H 8,47; N 13,07  
Gef.: C 77,96; H 8,65; N 12,96

$\boxed{\text{E}_2}$  *N-Methylanilino-piperidino-methan*, Sdp.<sub>25</sub> 165—170°  
(unter geringer Zersetzung).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2$  (204,3) Ber.: C 76,42; H 9,87; N 13,71  
Gef.: C 76,65; H 10,19; N 13,58

Zur Identifizierung von  $\boxed{E_2}$  wurde ferner das *Pikrat* hergestellt, indem 1,3 g Sbst. in 5 ml trockenem Benzol gelöst und mit 15 ml einer gesättigten Lsg. von *Pikrinsäure* in Benzol versetzt wurden. Die nach 10 Stunden ausgeschiedenen, gelben Kristalle wurden abgesaugt, mehrfach mit Benzin gewaschen und im Exsiccator über festem Paraffin getrocknet. Schmp. 108°.

$C_{19}H_{23}O_7N_5$  (433,4) Ber.: C 52,65; H 5,35; N 16,16  
Gef.: C 52,25; H 5,48; N 16,33

Das *Pikrat* kann aus einem Äther-Petroläther-Gemisch umkristallisiert werden, ohne daß sich dabei Schmelzpunkt oder Analysenwerte ändern. Umkristallisieren aus Wasser, Alkohol oder Dioxan bewirkt Zersetzung.

$\boxed{A_2}$  wurde unter Luftabschluß mit abs. Äther gewaschen und getrocknet. Da es sich um ein Kristallgemisch handelt, wurde durch Zugabe von 15-proz. *Sodalösung* die Basen in Freiheit gesetzt und in Äther aufgenommen. Nach Trocknen über  $K_2CO_3$  wurde wie bei  $\boxed{B_2}$  beschrieben destilliert und folgende Fraktionen erhalten:

$\boxed{G_2}$  *N-Methyl-piperidin*, Sdp.<sub>759</sub> 106—107°  
180,7 mg Sbst.: 18,28 ml 0,1 n-HCl  
171,4 mg Sbst.: 17,38 ml 0,1 n-HCl  
 $C_6H_{13}N$  (99,2) Ber. (für ein Mol Amin): 18,22 ml; 17,28 ml

$\boxed{H_2}$  *N-Methyl-anilin*, Sdp.<sub>25</sub> 97°

$\boxed{J_2}$  *N-Methylanilino-piperidino-methan*. Sdp.<sub>25</sub> 165—170°  
(unter Zersetzung)

$C_{13}H_{20}N_2$  (204,3) Ber.: C 76,42; H 9,87; N 13,71  
Gef.: C 76,83; H 9,95; N 13,64

*Pikrat* Schmp. und Mischschmp. 108°.

### Solvolyse von N-Methylenpiperidino-N-methyl-piperidinium-bromid mit einem Gemisch von Wasser und N-Methyl-anilin

20 g *N-Methylenpiperidino-N-methyl-piperidinium-bromid* wurden in einer Suspension von 0,77 g *N-Methyl-anilin* in 30 ml Wasser durch Schütteln gelöst und die entstandene weiße Emulsion eine Stunde sich selbst überlassen. Dann wurde mit Äther ausgeschüttelt, und Ätherphase  $\boxed{A_3}$  von der wässr. Phase  $\boxed{B_3}$  getrennt aufgearbeitet.

$\boxed{A_3}$  wurde nach Trocknen mit  $K_2CO_3$  bei 15 Torr destilliert und 3 Fraktionen erhalten:

$\boxed{C_3}$  Sdp.<sub>15</sub> 14—15°, *N-Methyl-piperidin*  
 $C_6H_{13}N$  (99,2) Ber.: C 72,66; H 13,21; N 14,13  
Gef.: C 72,41; H 13,34 N 14,25  
207,8 mg Sbst.: 21,16 ml; 21,08 ml 0,1 n-HCl  
 $C_6H_{13}N$  (99,2) Ber. (für 1 Mol Amin): 20,95 ml.

$\boxed{D_3}$  Sdp.<sub>15</sub> 115°, *Bis-piperidino-methan*  
 $C_{11}H_{22}N_2$  (182,3) Ber.: C 72,47; H 12,16; N 15,37  
Gef.: C 72,15; H 12,26; N 15,41

201,6 mg Sbst.: 10,92 ml; 10,90 ml 0,1 n-KOH  
 $C_{11}H_{22}N_2$  (182,3) Ber. (für 1 Mol  $CH_2O$ ): 11,06 ml.

$\boxed{E_3}$  *N-Methylanilino-piperidino-methan*, Sdp.<sub>15</sub> 143—152°  
(unter geringer Zersetzung).

$C_{13}H_{20}N_2$  (204,3) Ber.: C 76,42; H 9,87; N 13,71  
Gef.: C 76,36; H 10,06; N 13,51

*Pikrat* Schmp. und Mischschmp. 108°.

[B<sub>3</sub>] wurde mit 40-proz. NaOH alkalisch gemacht und mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> im Überschuß versetzt und ausgeäthert. Die Ätherphase wurde mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet und mit Phenylsenöl versetzt. Die nach kurzer Zeit ausgeschiedenen Kristalle [F<sub>3</sub>] wurden von der Mutterlauge [G<sub>3</sub>] abfiltriert und als *N-Phenyl-N',N'-pentamethylen-thioharnstoff*<sup>25)</sup> Schmp. 99° (aus Alkohol) identifiziert.

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>S (220,3) Ber.: C 65,41; H 7,32; N 12,72  
Gef.: C 65,45; H 7,40; N 12,87

Die Mutterlauge [G<sub>3</sub>] wurde mit einer Lsg. von Brom-acetophenon in Äther versetzt und die Mischung einen halben Tag sich selbst überlassen. Die während dieser Zeit abgeschiedenen Kristalle [H<sub>3</sub>] bestanden aus *N-Methyl-N-phenacyl-piperidinium-bromid*<sup>22)</sup>, Schmp. und Mischschmp. 140°.

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>ONBr (298,2) Ber.: Br 26,80; Gef.: Br. 26,66; 27,00

### Umsetzung von Bis-piperidino-methan mit Methylbromid in Äther bei Gegenwart von Spuren Wasser

16 g *Bis-piperidino-methan* und 12,0 g *Methylbromid* wurden ohne Ausschluß von Luftfeuchtigkeit in je 60 ml Äther gelöst und die Lsgn. vereinigt. Nach 48 Stunden wurden die ausgeschiedenen Kristalle [A<sub>4</sub>] von der Mutterlauge [B<sub>4</sub>] durch Abfiltrieren getrennt.

[A<sub>4</sub>] wurde mit Äther gewaschen. Da es sich um ein Kristallgemisch handelte, wurde durch Zugabe von konz. Sodalösung zersetzt und mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat [C<sub>4</sub>] und der Rückstand der Wasserdampfdestillation [D<sub>4</sub>] wurden getrennt untersucht.

[C<sub>4</sub>] wurde mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gesättigt und mit Äther ausgeschüttelt. Der sorgfältig über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknete Ätherauszug wurde unter Atmosphärendruck destilliert, wobei 2 Fraktionen [E<sub>4</sub>] und [F<sub>4</sub>] erhalten wurden.

[E<sub>4</sub>] Sdp.<sub>761</sub> 106° *Piperidin*  
237,2 mg Subst.: 27,74 ml; 27,70 ml 0,1 n-HCl  
C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N (85,2) Ber. (für 1 Mol Amin): 27,86 ml

[F<sub>4</sub>] *Bis-piperidino-methan*, Sdp.<sub>761</sub> 235°  
213,4 mg Subst.: 23,05 ml; 23,52 ml 0,1 n-HCl  
C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub> (182,3) Ber. (für 2 Mol Amin): 23,41 ml  
260,5 mg Subst.: 14,08 ml; 14,12 ml 0,1 n-KOH  
C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub> (182,3) Ber. (für 1 Mol CH<sub>2</sub>O): 14,29 ml

[D<sub>4</sub>] wurde mit 48proz. wäßr. HBr neutralisiert, auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft und die zurückbleibende Kristallmasse wiederholt mit einem Gemisch von Essigester und absol. Alkohol in der Wärme ausgezogen. Beim Abkühlen der vereinigten Auszüge schieden sich farblose Kristalle von *N-Dimethyl-piperidinium-bromid*<sup>25)</sup> aus, die sich bei 325° unter Zersetzung tiefbraun färben, ohne zu schmelzen. Ein aus N-Methyl-piperidin und Methylbromid in Äther hergestelltes Produkt zeigte analoges Verhalten.

C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>NBr (194,1) Ber.: C 43,31; H 8,31; N 7,22; Br 41,17  
Gef.: C 43,45; H 8,27; N 7,49; Br 41,35

[B<sub>4</sub>] roch stark nach Formaldehyd und wurde nach dem Trocknen über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> destilliert, wobei 2 Fraktionen erhalten wurden.

<sup>25)</sup> E. R. Littmann u. C. S. Marvel, Journ. Amer. chem. Soc. 52, 287 (1930)

[H<sub>4</sub>] Piperidin, Sdp.<sub>761</sub> 106°  
176,4 mg Sbst.: 20,60 ml; 20,84 ml 0,1 n-HCl  
C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N (85,2) Ber. (für 1 Mol Amin): 20,72 ml

[J<sub>4</sub>] Bis-piperidino-methan, Sdp.<sub>761</sub> 235°  
190,4 mg Sbst.: 21,02 ml; 20,94 ml 0,1 n-HCl  
C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub> (182,3) Ber. (für 2 Mol Amin): 20,89 ml  
225,8 mg Sbst.: 12,30 ml; 12,18 ml 0,1 n-KOH  
C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub> (182,3) Ber. (für 1 Mol CH<sub>2</sub>O): 12,39 ml

### Solvolyse von

#### N-Methylenpiperidino-N-methyl-piperidinium-bromid mit wasserfreiem Äthanol

11 g *N*-Methylenpiperidino-*N*-methyl-piperidinium-bromid wurden unter N<sub>2</sub> in 50 ml wasserfr. Äthanol von Zimmertemperatur eingebracht und geschüttelt. Nach 25 Min. lag eine klare Lösung vor. Ein Tropfen der Lösung wurde auf trockenes Indikator-Papier gebracht und zeigte Ph<sup>+</sup>-8. Eine kleine Probe der Lösung reagierte nach kurzem Stehenlassen an der Luft stark alkalisch.

Die Lösung wurde verschlossen 18 Stunden bei 0° sich selbst überlassen. Während dieser Zeit schieden sich farblose Kristalle [A<sub>5</sub>] ab, die von der Mutterlauge [B<sub>5</sub>] abgesaugt wurden.

[A<sub>5</sub>] wurde je 2-mal mit eiskaltem Alkohol und absol. Äther gewaschen und i. Vak. getrocknet. Schmp. 183° (aus Aceton) und Analyse zeigen, daß es sich um *N*-Methyl-piperidin-hydrobromid handelt.

C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>NBr (180,1) Ber.: C 40,01; H 7,84; N 7,78; Br 44,36  
Gef.: C 40,10; H 7,80; N 7,83; Br 44,22

Zur weiteren Identifizierung wurden 0,5 g in 5 ml Wasser gelöst und mit gesättigter Pikrinsäure-Lösung versetzt. Das ausgefallene Pikrat kristallisierte aus Wasser in Nadeln, Schmp. 180° (nach vorherigem Sintern bei 145°) in Übereinstimmung mit Literaturangaben<sup>26)</sup>.

Aus [B<sub>5</sub>] wurde unter N<sub>2</sub> bei 20 Torr die Hauptmenge des Lösungsmittels abdestilliert. Im Destillat ließen sich keine flüchtigen Amine als *Reineckate* nachweisen. Die Destillation wurde unterbrochen, als sich im Kolben farblose, kleine Kristalle abzuscheiden begannen. Der Rückstand wurde mit abs. Äther im Überschuß versetzt und die ausgefallenen Kristalle [C<sub>5</sub>] unter N<sub>2</sub> von der Mutterlauge [D<sub>5</sub>] abgesaugt, wobei sorgfältig darauf geachtet wurde, daß die Kristalle stets von einer Äther-Schicht bedeckt waren.

[C<sub>5</sub>] war ein Kristall-Gemisch und es ließen sich neben groben, unregelmäßigen Aggregaten kleine, farblose Nadeln erkennen. Zur Trennung wurde zu den unter Äther befindlichen Kristallen 40 ml wasserfr. Äthanol gegeben und kräftig geschüttelt. Das Nichtgelöste, in der Hauptsache *N*-Methyl-piperidin-hydrobromid, wurde abgesaugt und verworfen. Das klare Filtrat, das neutral reagierte, wurde tropfenweise mit absol. Äther bis zur eben beginnenden Trübung versetzt und auf -5° abgekühlt. Innerhalb von 5 Stunden schied sich eine größere Menge Kristalldrüsen [F<sub>5</sub>] aus, die abgesaugt, mit kaltem absol. Äthanol sowie Äther gewaschen, in ein mit N<sub>2</sub> gefülltes Röhrchen überführt und nach Evakuieren getrocknet wurden.

Die Analyse von [F<sub>5</sub>] deutete auf *N*-Äthoxymethyl-piperidin-hydrobromid hin.

281,6 mg Sbst.: 12,58 ml 0,1 n-AgNO<sub>3</sub>  
275,6 mg Sbst.: 12,35 ml 0,1 n-AgNO<sub>3</sub>  
C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>ONBr (224,2) Ber.: 12,56 ml; 12,29 ml

200,4 mg Sbst.: 8,90 ml 0,1 n-KOH  
283,2 mg Sbst.: 12,51 ml 0,1 n-KOH  
C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>ONBr (224,2) Ber. (für 1 Mol CH<sub>2</sub>O); 8,94 ml; 12,63 ml

<sup>26)</sup> F. Kröhnke, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 667 (1934)

Eine weitere Bestätigung fand diese Annahme dadurch, daß es, wie anschließend beschrieben, gelang, mit Hilfe der sehr durchsichtigen Umsetzung von *Äthoxymethylpiperidin* und *Bromwasserstoff* eine Substanz mit den gleichen Eigenschaften darzustellen.

Das nach dem Absaugen der Kristalldrüsen  $[F_5]$  verbleibende Alkohol-Äther-Gemisch wurde erneut mit absol. Äther bis zur beginnenden Trübung versetzt und sodann auf  $-10^\circ$  abgekühlt. Die im Verlauf von einer Stunde abgeschiedenen Kristalle, deren Hauptmenge ebenfalls aus  $[F_5]$  bestand, wurden verworfen. Endlich wurde die Mutterlauge mit absol. Äther von  $-12^\circ$  im Überschuß versetzt und die dann ausgefallenen Kristalle  $[G_5]$  unter  $N_2$  auf einer Kältenutsche abgesaugt und mit absol. Äther von  $-12^\circ$  gewaschen. Da diese Kristalle sich im trockenen Zustand bei Temperaturen über  $0^\circ$  zersetzen, wurden sie noch ätherfeucht in ein mit  $N_2$  gefülltes Rohr überführt, das Rohr mit einer Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt und der Äther durch längeres Durchleiten von  $N_2$  entfernt.

Die Analyse von  $[G_5]$  deutete auf *N-Methylenpiperidino-N-äthoxymethyl-piperidinium-bromid* hin

324,0 mg Sbst.: 10,08 ml 0,1 n-AgNO<sub>3</sub>  
 286,8 mg Sbst.: 9,01 ml 0,1 n-AgNO<sub>3</sub>  
 $C_{14}H_{29}ON_2Br$  (321,3) Ber.: 10,09 ml; 8,93 ml

162,8 mg Sbst.: 4,92 ml 0,1 n-HCl  
 205,6 mg Sbst.: 6,56 ml 0,1 n-HCl  
 $C_{14}H_{29}ON_2Br$  (321,3) Ber. (für 1 Mol Amin): 5,07 ml; 6,40 ml

320,0 mg Sbst.: 19,84 ml 0,1 n-KOH  
 244,4 mg Sbst.: 15,18 ml 0,1 n-KOH  
 $C_{14}H_{29}ON_2Br$  (321,3) Ber. (für 2 Mol  $CH_2O$ ): 19,92 ml; 15,21 ml

Eine Bestätigung für den aus der Analyse gezogenen Schluß ließ sich dadurch erbringen, daß es, wie anschließend beschrieben wird, gelang, mit Hilfe der durchsichtigen Umsetzung von *Bis-piperidino-methan* und *Brommethyl-äthyl-äther* eine Substanz mit den gleichen Eigenschaften darzustellen.

$[G_5]$  ist noch unbeständiger als  $[F_5]$ . An der Luft verflüssigt es sich innerhalb weniger Minuten unter *Formaldehyd*-Abspaltung. Aber auch bei weitgehendem Ausschluß von Luftfeuchtigkeit ist es nur bei Temperaturen um  $0^\circ$  haltbar. Schmilzt man das Salz bei  $0^\circ$  unter  $N_2$  in ein Röhrchen ein, so beobachtet man bei Zimmertemperatur bald Verfärbung. Öffnet man nach 10-stündigem Aufbewahren bei Zimmertemperatur, so ist starker Geruch nach Formaldehyd wahrzunehmen. Die hinterbleibenden, gelblichen Kristalle schmelzen bei  $141^\circ$  und geben Brom-Werte, die auf *Bis-piperidino-methanhydrobromid*, Zers. P.  $144-145^\circ$ , hinweisen.

$C_{11}H_{23}N_2Br$  (263,2) Ber.: Br 30,36; Gef.: 29,71; 29,55

$[D_5]$  wurde schließlich fraktioniert destilliert. Nach Entfernung des Lösungsmittelgemisches ging bei Sdp.<sub>756</sub>  $106^\circ$  eine Fraktion  $[E_5]$  über, deren Untersuchung das Vorliegen von reinem *N-Methyl-piperidin* erwies.

$C_6H_{13}N$  (99,2) Ber.: C 72,66; H 13,20; N 14,13  
 Gef.: C 72,65; H 13,20; N 13,99  
 200,8 mg Sbst.: 20,11 ml 0,1 n-HCl  
 196,6 mg Sbst.: 19,79 ml 0,1 n-HCl  
 $C_6H_{13}N$  (99,2) Ber. (für 1 Mol Amin): 20,25 ml; 19,82 ml

Zur weiteren Identifizierung wurde  $[E_5]$  mit *Brom-acetophenon* zu *N-Methyl-N-phenacyl-piperidinium-bromid*<sup>22)</sup>, Schmp. und Mischschmp.  $140^\circ$  (aus Alkohol) überführt.

$C_{14}H_{20}ONBr$  (298,2) Ber.: Br 26,80 Gef.: 26,81; 26,87

Piperidin war in  $[E_5]$  nicht enthalten, da durch Zusatz von Phenylsenföl keine Abscheidung von *N-Phenyl-N',N'-pentamethylen-thioharnstoff*<sup>8)</sup> eintrat.

## N-Äthoxymethyl-piperidin-hydrobromid

*Äthoxymethyl-piperidin* wurde nach CH. M. McLeod und G. M. Robinson<sup>27)</sup> durch Mischen von 40 g *Piperidin*, 40 g 35-proz. *Formaldehyd*-Lösung und 90 g *Äthanol* gewonnen. Die Mischung blieb über Natriumcarbonat 12 Stunden stehen. Das abgeschiedene Öl wurde mit  $K_2CO_3$  getrocknet und destilliert, zunächst i. Vak., dann bei Atmosphärendruck, Sdp.<sub>760</sub> 176–178°. Das so bereitete Präparat enthält stets etwas Bis-piperidino-methan, von dem es durch Destillation nicht zu trennen ist.

22 g über Na destilliertes *N-Äthoxymethyl-piperidin* wurden in 70 ml abs. Äther gelöst und unter Feuchtigkeitsabschluß mit einer Lösung von trockn. *HBr* in abs. Äther bis fast zur Neutralisation versetzt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden unter  $N_2$  abgesaugt und getrocknet. Zur Abtrennung von gleichzeitig entstandenem Bis-piperidino-methan-hydrobromid wurde im wasserfreien Äthanol von Zimmertemperatur gelöst und mit wenig abs. Äther versetzt, wobei das gesamte Bis-piperidino-methan-hydrobromid sowie etwas *N-Äthoxymethyl-piperidin-hydrobromid* ausfielen und abgesaugt wurden. Bei weiterer Zugabe von abs. Äther fiel reines *N-Äthoxymethyl-piperidin-hydrobromid* aus.

241,3 mg Sbst.: 10,73 ml; 10,71 ml 0,1 n- $AgNO_3$   
 $C_8H_{18}ONBr$  (224,2) Ber.: 10,76 ml

186,6 mg Sbst.: 8,48 ml 8,44 ml 0,1 n-KOH  
 $C_8H_{18}ONBr$  (224,2) Ber. (für 1 Mol  $CH_2O$ ): 8,33 ml.

Die Eigenschaften des so hergestellten Salzes entsprachen völlig denen des früher gefundenen. Schmp. 110° (im zugeschmolzenen Rohr unter Zersetzung).

## N-Methylenpiperidino-N-äthoxymethyl-piperidinium-bromid

18,2 g über Na destilliertes *Bis-piperidino-methan* wurden in 50 ml abs. Äther unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit gelöst; andererseits wurden 13,9 g *Brommethyl-äthyl-äther* über trockenem Calciumbromid destilliert und in 50 ml abs. Äther aufgefangen. Die Lösungen wurden unter  $N_2$  bei guter Kühlung vereinigt und die nach einer Stunde abgeschiedenen Kristalle unter  $N_2$  abgesaugt, mit abs. Äther gewaschen und ätherfeucht mit 30 ml wasserfreiem Äthanol geschüttelt. Das Ungelöste wurde verworfen, die Lösung mit 5 ml abs. Äther versetzt und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und wieder verworfen. Das Filtrat wurde sodann mit weiteren 10 ml Äther versetzt und auf  $-15^\circ$  abgekühlt. Die jetzt ausgefallenen Kristalle wurden bei  $0^\circ$  abgesaugt, ätherfeucht in ein durch Eis-Kochsalz-Mischung gekühltes, mit  $N_2$  gefülltes Gefäß überführt und der Äther durch längeres Durchleiten von  $N_2$  entfernt. Die Eigenschaften des so gewonnenen Salzes entsprachen völlig denen des früher isolierten.

196,8 mg Sbst.: 6,13 ml; 6,16 ml 0,1 n- $AgNO_3$   
 $C_{14}H_{29}ON_2Br$  (321,3) Ber.: 6,13 ml

140,6 mg Sbst.: 8,64 ml; 8,68 ml 0,1 n-KOH  
 $C_{14}H_{29}ON_2Br$  (321,3) Ber. (für 2 Mol  $CH_2O$ ): 8,75 ml

## Umsetzung zwischen N-Äthoxymethyl-piperidin-hydrobromid und N-Methyl-piperidin in Äthanol

5 g *N-Äthoxymethyl-piperidin-hydrobromid* wurden in 50 ml wasserfreiem Äthanol gelöst und mit einer Mischung von 2,2 g *N-Methyl-piperidin* und 5 ml wasserfreiem Äthanol versetzt. Diese äquimolare Mischung blieb bei Zimmertemperatur eine Stunde stehen, wobei sich einige Kristalle abschieden. Der gesamte Ansatz wurde mit abs. Äther im Überschuß versetzt und die ausgeschiedenen Kristalle  $[H_5]$  abgesaugt.

Das Filtrat wurde bei 760 Torr. destilliert, wobei zunächst Äther und Alkohol übergingen und anschließend die beiden Fraktionen  $[J_5]$  und  $[K_5]$ .

<sup>27)</sup> Journ. chem. soc. London, 1921, 1474

[J<sub>5</sub>] *N*-Methyl-piperidin, Sdp.<sub>760</sub> 106°, Ausbeute: 0,5 g.

C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>N (99,2) Ber.: C 72,66; H 13,21; N 14,13  
Gef.: C 72,57; H 13,26; N 13,99

[K<sub>5</sub>] *N*-Äthoxymethyl-piperidin Sdp.<sub>760</sub> 177—178°, Ausbeute: 2,0 g.

C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>ON (143,2) Ber.: C 67,09; H 11,97; N 9,78  
Gef.: C 67,01; H 11,94; N 9,90

Die abgeschiedenen Kristalle [H<sub>5</sub>] wurden mit 30 ml wasserfreiem Äthanol bei Zimmertemperatur behandelt, das Nichtgelöste [L<sub>5</sub>] abgesaugt, mit wasserfreiem Äthanol sowie Äther gewaschen und getrocknet.

[L<sub>5</sub>] bestand aus *N*-Methyl-piperidin-hydrobromid.

C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>NBr (180,1) Ber.: Br 44,36; Gef.: 44,30; 44,42

Die von [L<sub>5</sub>] befreite Lösung wurde einer frakt. Kristallisation unterworfen, indem mit absol. Äther bis zur beginnenden Trübung versetzt und in Eis-Kochsalz-Mischung abgekühlt wurde. Die erste Fraktion wurde verworfen, die folgende [M<sub>5</sub>] untersucht.

[M<sub>5</sub>] bestand aus *N*-Äthoxymethyl-piperidin-hydrobromid.

254,4 mg Subst.: 11,30 ml; 11,41 ml 0,1 n-AgNO<sub>3</sub>  
C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>ONBr (224,2) Ber.: 11,35 ml

Nach dieser Isolierung der vier Komponenten war das Vorliegen eines Gleichgewichtes wahrscheinlich. Im Hinblick auf Untersuchungen von A. Pinner und A. Franz sowie von C. Schöpf und J. Thesing<sup>13)</sup> war zu erwarten, daß die Lage dieses Gleichgewichtes stark von der Menge des verwendeten Äthanol abhängt. Diese Annahme bestätigte sich, als die gleichen Mengen *N*-Äthoxymethyl-piperidin-hydrobromid und *N*-Methyl-piperidin statt in 55 ml wasserfr. Äthanol in 90 ml eine Stunde lang stehengelassen wurde. Bei der Aufarbeitung erhielten wir bei der Destillation wieder zwei Fraktionen [N<sub>5</sub>] und [O<sub>5</sub>] sowie anschließend zwei Kristallfraktionen [P<sub>5</sub>] und [Q<sub>5</sub>].

[N<sub>5</sub>] bestand aus *N*-Methyl-piperidin.

240,7 mg Subst. 24,08 ml; 24,10 ml 0,1 n-HCl  
C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>N (99,2) Ber. (für 1 Mol Amin): 24,27 ml

[O<sub>5</sub>] bestand aus *N*-Äthoxymethyl-piperidin.

180,6 mg Subst.: 12,56 ml; 12,50 ml 0,1 n-HCl  
C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>ON (143,2) Ber. (für 1 Mol Amin): 12,61 ml

[P<sub>5</sub>] bestand aus *N*-Methyl-piperidin-hydrobromid

C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>NBr (180,1) Ber.: Br 44,36; Gef.: 43,94; 44,06

[Q<sub>5</sub>] bestand aus *N*-Äthoxymethyl-piperidin-hydrobromid.

208,6 mg Subst.: 9,29 ml; 9,27 ml 0,1 n-AgNO<sub>3</sub>  
C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>ONBr (224,2) Ber.: 9,30 ml

Auch hier lagen also die vier Komponenten des Gleichgewichtes vor, jedoch betrug die isolierte Menge *N*-Methyl-piperidin jetzt 0,9 g, während nur 0,8 g *N*-Äthoxymethyl-piperidin isoliert wurden.

Wurden schließlich die gleichen Mengen *N*-Äthoxymethyl-piperidin-hydrobromid und *N*-Methyl-piperidin in 180 ml wasserfr. Äthanol zusammengegeben, so konnten bei der Aufarbeitung weder *N*-Äthoxymethyl-piperidin noch *N*-Methyl-piperidin-hydrobromid isoliert werden, sondern lediglich die Ausgangsstoffe *N*-Äthoxymethyl-piperidin-hydrobromid und *N*-Methyl-piperidin.

## Umsetzung äquimolarer Mengen Bis-piperidino-methan und Methylbromid in Äthanol

10 g Methylbromid wurden in 60 ml wasserfreiem Äthanol, das mit Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt war, gelöst und unter  $N_2$  mit einer Lösung von 19,1 g über Na destilliert. Bis-piperidino-methan in 40 ml wasserfreiem Äthanol vermischt. Die Mischung blieb bei Zimmertemperatur unter  $N_2$  12 Stunden sich selbst überlassen. Die während dieser Zeit ausgeschiedenen farblosen Kristalle  $[A_6]$  wurden unter  $N_2$  von der Mutterlauge  $[B_6]$  getrennt und mit Äthanol sowie Äther gewaschen.

$[A_6]$  zeigte nach Umkristallisieren aus Essigester und absol. Alkohol Zers. P. 325° und bestand aus *N*-Dimethyl-piperidinium-bromid<sup>25)</sup>.

$C_7H_{16}NBr$  (194,1) Ber.: C 43,31; H 8,31; N 7,22; Br 41,17  
Gef.: C 43,36; H 8,30; N 7,13; Br 41,13

$[B_6]$  zeigte beim Auftropfen auf Indikatorpapier  $pH \approx 10$  und wurde unter  $N_2$  bei 20 Torr so weit eingengt, bis sich farblose Kristalle abzuscheiden begannen. Sodann wurde absol. Äther im Überschuß zugefügt und die ausgefällten Kristalle  $[C_6]$  von Alkohol-Äther-Gemisch  $[D_6]$  in der Weise abgesaugt, daß sie stets von einer Ätherschicht bedeckt waren.

$[C_6]$  war ein Gemisch, dessen Trennung ähnlich wie bereits beschrieben dadurch erfolgte, daß nach Behandeln mit 50 ml wasserfreiem Äthanol das Ungelöste (im Wesentlichen *N*-Dimethyl-piperidinium-bromid) verworfen und die Lösung jeweils mit absol. Äther bis zur beginnenden Trübung versetzt und dann abgekühlt wurde. Dabei ließen sich zwei Kristallfraktionen  $[F_6]$  und  $[G_6]$  isolieren.

$[F_6]$  bestand aus *Bis*-piperidino-methan-hydrobromid, Ausbeute: 6,0 g.

162,8 mg Sbst.: 6,20 ml 0,1 n- $AgNO_3$   
172,4 mg Sbst.: 6,60 ml 0,1 n- $AgNO_3$   
 $C_{11}H_{23}N_2Br$  (263,2) Ber.: 6,19 ml; 6,55 ml  
  
161,6 mg Sbst.: 6,16 ml 0,1 n-HCl  
130,7 mg Sbst.: 4,90 ml 0,1 n-HCl  
 $C_{11}H_{23}N_2Br$  (263,2) Ber. (für 1 Mol Amin): 6,14 ml; 4,96 ml  
  
246,4 mg Sbst.: 9,40 ml 0,1 n-KOH  
249,6 mg Sbst.: 9,52 ml 0,1 n-KOH  
 $C_{11}H_{23}N_2Br$  (263,2) Ber. (für 1 Mol  $CH_2O$ ): 9,36 ml; 9,48 ml

$[G_6]$  stand aus *N*-Methylenpiperidino-*N*-äthoxymethyl-piperidinium-bromid, Ausbeute: 3,0 g.

162,8 mg Sbst.: 4,99 ml 0,1 n- $AgNO_3$   
168,1 mg Sbst.: 5,15 ml 0,1 n- $AgNO_3$   
 $C_{14}H_{29}ON_2Br$  (321,3) Ber.: 5,07 ml; 5,23 ml  
  
158,4 mg Sbst.: 5,00 ml 0,1 n-HCl  
120,3 mg Sbst.: 3,86 ml 0,1 n-HCl  
 $C_{14}H_{29}ON_2Br$  (321,3) Ber. (für 1 Mol Amin): 4,93 ml; 3,74 ml  
  
210,7 mg Sbst.: 13,00 ml 0,1 n-KOH  
243,6 mg Sbst.: 15,01 ml 0,1 n-KOH  
 $C_{14}H_{29}ON_2Br$  (321,3) Ber. (für 2 Mol  $CH_2O$ ): 13,12 ml; 15,16 ml

Aus  $[D_6]$  wurde Äther und Alkohol bei Atmosphärendruck abdestilliert und der Rückstand  $[E_6]$  analysiert, wobei Werte erhalten wurden, die auf ein Gemisch von *Bis*-piperidino-methan und *N*-Äthoxymethyl-piperidin hinwiesen.

$C_{11}H_{23}N_2$  (182,3) Ber.: C 72,47; H 12,16; N 15,37  
 $C_8H_{17}ON$  (143,2) Ber.: C 67,09; H 11,97; N 9,78  
Gef.: C 70,13; H 12,07; N 13,04

Da eine Trennung dieser beiden Bestandteile durch Destillation nicht gelang, wurden sie über die Hydrobromide identifiziert.

4 g  $\text{[E}_6\text{]}$  wurden in 20 ml absol. Äther gelöst und mit einer Lösung von trock.  $\text{HBr}$  in absol. Äther bis fast zur Neutralisation versetzt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und wie beschrieben durch frakt. Kristallisation aus Alkohol-Äther getrennt. Hierbei wurden erhalten *Bis-piperidino-methan-hydrobromid* sowie *N-Äthoxymethyl-piperidin-hydrobromid*.

100,6 mg Subst.: 3,78 ml; 3,78 ml 0,1 n- $\text{AgNO}_3$   
 $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Br}$  (263,2) Ber.: 3,82 ml  
90,4 mg Subst.: 3,39 ml; 3,38 ml 0,1 n- $\text{HCl}$   
 $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Br}$  (263,2) Ber. (für 1 Mol Amin): 3,43 ml  
180,9 mg Subst.: 6,79 ml 6,84 ml 0,1 n- $\text{KOH}$   
 $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Br}$  (263,2) Ber. (für 1 Mol  $\text{CH}_2\text{O}$ ): 6,87 ml

199,5 mg Subst.: 8,84 ml; 8,92 ml 0,1 n- $\text{AgNO}_3$   
 $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{ONBr}$  (224,2) Ber.: 8,90 ml  
127,7 mg Subst.: 5,60 ml; 5,67 ml 0,1 n- $\text{KOH}$   
 $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{ONBr}$  (224,2) Ber. (für 1 Mol  $\text{CH}_2\text{O}$ ): 5,70 ml

### Umsetzung von N-Äthoxymethyl-piperidin-hydrobromid und Bis-piperidino-methan in Äthanol

4,0 g *N-Äthoxymethyl-piperidin-hydrobromid* wurden in 25 ml wasserfr. Äthanol gelöst und mit 3,3 g über Na destill. *Bis-piperidino-methan* versetzt. Nach 3-stdg. Stehenlassen wurden die ausgeschiedenen Kristalle  $\text{[H}_6\text{]}$  von der Mutterlauge  $\text{[J}_6\text{]}$  abgesaugt.

$\text{[H}_6\text{]}$  wurde mit wasserfr. Äthanol sowie Äther gewaschen und getrocknet. Es erwies sich als *Bis-piperidino-methan-hydrobromid*.

224,4 mg Subst.: 8,56 ml; 8,53 ml 0,1 n- $\text{AgNO}_3$   
 $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Br}$  (263,2) Ber.: 8,52 ml

Wurde  $\text{[J}_6\text{]}$  mit abs. Äther versetzt, so war keine erneute Abscheidung von Kristallen zu beobachten, weshalb Äther und Alkohol abdestilliert wurden. Der Rückstand erwies sich als *N-Äthoxymethyl-piperidin*.

270,2 mg Subst.: 18,92 ml; 18,90 ml 0,1 n- $\text{KOH}$   
 $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{ON}$  (143,2) Ber. (für 1 Mol  $\text{CH}_2\text{O}$ ): 18,87 ml  
205,2 mg Subst.: 14,29 ml; 14,28 ml 0,1 n- $\text{HCl}$   
 $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{ON}$  (143,2) Ber. (für 1 Mol Amin): 14,33 ml

Unter den gewählten Bedingungen wird also das gesamte *Bis-piperidino-methan* als Hydrobromid erfaßt. Wenn man hingegen bei gleichen Mengen der Ausgangsstoffe die 6-fache Menge Lösungsmittel (150 ml) anwendet, so findet man alle vier Komponenten des Gleichgewichtes nebeneinander. Der Ansatz wurde mit absol. Äther im Überschuß versetzt und die ausgefallenen Hydrobromide der beiden Basen durch frakt. Kristallisation aus Alkohol-Äther getrennt. Aus der Mutterlauge erhält man nach Abdestillieren des Lösungsmittels ein Gemisch der freien Basen, das sich über die Hydrobromide durch frakt. Kristallisation trennen läßt.

*Bis-piperidino-methan-hydrobromid* (direkt isoliert).

116,2 mg Subst.: 4,38 ml; 4,40 ml 0,1 n- $\text{AgNO}_3$   
 $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Br}$  (263,2) Ber.: 4,42 ml  
181,6 mg Subst.: 6,80 ml; 6,79 ml 0,1 n- $\text{KOH}$   
 $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Br}$  (263,2) Ber. (für 1 Mol  $\text{CH}_2\text{O}$ ): 6,90 ml

*N-Äthoxymethyl-piperidin-hydrobromid* (direkt isoliert).

141,1 mg Subst.: 6,28 ml; 6,26 ml 0,1 n- $\text{AgNO}_3$   
 $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{ONBr}$  (224,2) Ber.: 6,29 ml  
138,9 mg Subst.: 6,09 ml; 6,11 ml 0,1 n- $\text{KOH}$   
 $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{ONBr}$  (224,2) Ber. (für 1 Mol  $\text{CH}_2\text{O}$ ): 6,20 ml

*Bis-piperidino-methan-hydrobromid* (aus Basengemisch)

98,8 mg Sbst.: 3,70 ml; 3,71 ml 0,1 n-AgNO<sub>3</sub>

C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>Br (263,2) Ber.: 3,75 ml

112,5 mg Sbst.: 4,18 ml; 4,21 ml 0,1 n-KOH

C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>Br (263,2) Ber. (für 1 Mol CH<sub>2</sub>O): 4,27 ml

*N-Äthoxymethyl-piperidin-hydrobromid* (aus Basengemisch)

116,5 mg Sbst.: 5,25 ml; 5,22 ml 0,1 n-AgNO<sub>3</sub>

C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>ONBr (224,2) Ber.: 5,20 ml

109,1 mg Sbst.: 4,99 ml; 4,95 ml 0,1 n-KOH

C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>ONBr (224,2) Ber. (für 1 Mol CH<sub>2</sub>O): 4,87 ml

**Verhalten von Bis-piperidino-methan-hydrobromid,  
N-Äthoxymethyl-piperidin-hydrobromid und  
N-Methylenpiperidino-N-äthoxymethyl-piperidinium-bromid  
gegenüber wasserhaltigem Äthanol**

1) *Bis-piperidino-methan-hydrobromid*:

- a) 0,5 g Sbst. wurden bei Zimmertemp. mit 10 ml wasserfr. Äthanol übergossen und 15 Min. im offenen Kolben stehen gelassen. Nach dieser Zeit wurde absol. Äther im Überschuß zugesetzt und die Kristalle von der Mutterlauge getrennt; sie erwiesen sich als unverändertes *Bis-piperidino-methan-hydrobromid*.

153,6 mg Sbst.: 5,84 ml; 5,84 ml 0,1 n-AgNO<sub>3</sub>

C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>Br (263,2) Ber.: 5,84 ml

Die Mutterlauge wurde durch Zugabe von Phenylsenföl auf Anwesenheit von Piperidin geprüft; es trat keine Abscheidung des Thioharnstoffs<sup>8)</sup> ein.

- b) 0,8 g Subst.: wurden mit 10 ml wasserfr. Äthanol von Zimmertemp. übergossen, 0,5 g Wasser zugefügt und eine Std. verschlossen stehengelassen. Wie oben wurden nach Fällung mit Äther die abgeschiedenen Kristalle sowie die Mutterlauge untersucht.

Die Kristalle schmolzen bei 235° und bestanden aus *Piperidin-hydrobromid*.

C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>NBr (166,1) Ber.: Br 48,12; Gef.: 48,05; 47,88

Die Mutterlauge ergab bei Versetzen mit Phenylsenföl und Äther nach einigem Stehen eine kristall. Ausscheidung von *N-Phenyl-N',N'-pentamethylen-thioharnstoff*<sup>8)</sup>, Schmp. 99° (aus Alkohol). Die nach Ausfällen des Thioharnstoffs hinterbliebene Mutterlauge wurde weiterhin mit einer Lösung von Brom-acetophenon in Äther versetzt, wobei keine Ausfällung<sup>22)</sup> eintrat, wie dies bei Anwesenheit von tertiären Aminen der Fall gewesen wäre.

2) *N-Äthoxymethyl-piperidin-hydrobromid*.

0,5 g Sbst. wurden mit 10 ml wasserfr. Äthanol von Zimmertemp. übergossen und im offenen Kolben 15 Min. stehen gelassen. Nach dieser Zeit wurde mit Äther gefällt und die ausgefallenen Kristalle von der Mutterlauge getrennt.

Die Kristalle bestanden aus *Piperidin-hydrobromid*.

C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>NBr (166,1) Ber.: Br 48,12; Gef.: 48,08; 48,27

Die Mutterlauge wurde nacheinander mit Phenylsenföl und einer Lösung von Brom-acetophenon in Äther versetzt, ohne daß Kristallausscheidungen auftraten.

3) *N-Methylenpiperidino-N-äthoxymethyl-piperidinium-bromid*.

- a) 0,5 g Sbst. wurden mit 10 ml wasserfr. Äthanol übergossen und bei Zimmertemp. 15 Min. im offenen Kolben stehen gelassen. Nach Versetzen mit Äther wurden die ausgeschiedenen Kristalle und die Mutterlauge getrennt untersucht.

Die Kristalle bestanden aus *Bis-piperidino-methan-hydrobromid*, Zers. P. 144°.

107,6 mg Sbst.: 4,00 ml; 4,05 ml 0,1 n-AgNO<sub>3</sub>

C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>Br (263,2) Ber.: 4,09 ml

Die Prüfung der Mutterlauge mit Phenylsenföl sowie Brom-acetophenon auf Piperidin bzw. tertiäres Amin verlief negativ.

b) 0,5 g Sbst. wurden mit 10 ml wasserfr. Äthanol übergossen, 0,5 g Wasser zugefügt und eine Std. verschlossen stehen gelassen. Die mit Äther ausgefällten Kristalle und die Mutterlauge wurden untersucht.

Die Kristalle bestanden aus *Piperidin-hydrobromid*.

C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>NBr (166,1) Ber.: Br 48,12; Gef.: 47,91; 47,96

Die Mutterlauge ergab beim Versetzen mit Phenylsenföl und Äther nach kurzer Zeit eine Abscheidung von *N-Phenyl-N',N'-pentamethylen-thioharnstoff*<sup>8)</sup>, Schmp. 99° (aus Alkohol). Die Mutterlauge des Thioharnstoffs ergab mit Brom-acetophenon keine weitere Fällung.

### Umsetzung von 2 Mol Methylbromid mit 1 Mol Bis-piperidino-methan

20 g *Methylbromid* wurden in 150 ml mit Eis-Kochsalz-Mischung gekühltem, wasserfr. Äthanol gelöst und 19,1 g frisch destill. *Bis-piperidino-methan* zugefügt. Die Mischung schied während 12 Stunden eine beträchtliche Menge farbloser Kristalle [A<sub>7</sub>] ab, die von der Mutterlauge [B<sub>7</sub>] abgesaugt wurden.

[A<sub>7</sub>] wurde aus Essigester und abs. Alkohol umkristallisiert und erwies sich als *N-Dimethyl-piperidinium-bromid*<sup>25)</sup>, Zers. P. 325°.

C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>NBr (194,1) Ber.: Br 41,17; Gef.: 41,62; 41,42

[B<sub>7</sub>] wurde auf dem Wasserbad weitgehend eingengt und mit je 60 ml Äther und konz. Sodalösung geschüttelt. Die Ätherphase [C<sub>7</sub>] und wässr. Phase [D<sub>7</sub>] wurden getrennt aufgearbeitet.

[C<sub>7</sub>] wurde mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet und destilliert. Beim Sdp.<sub>750</sub> 231° ging *Bis-piperidino-methan* über.

116,5 mg Sbst.: 6,29 ml; 6,31 ml 0,1 n-KOH

C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub> (182,3) Ber. (für 1 Mol CH<sub>2</sub>O): 6,39 ml

[D<sub>7</sub>] wurde nach Zugabe von 1 g *Natriumcarbonat* mit Wasserdampf destilliert, das Destillat mit Salzsäure neutralisiert, eingedampft und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. *Piperidin-hydrochlorid* Schmp. 238—239°.

C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>NCl (121,6) Ber.: Cl 29,16; Gef.: 28,98

Der Rückstand der Wasserdampfdestill. wurde mit wässr. HBr gerade angesäuert und zur Trockne eingedampft. Dann wurde mit wenig Alkohol ausgezogen, die Lösung filtriert und erneut eingedampft. Nach Wiederholung dieser Operation zum Abtrennen von Natriumbromid wurde *N-Methyl-N-brommethyl-piperidinium-bromid* als farbloses Salz vom Schmp. 176° erhalten.

C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NBr<sub>2</sub> (273,0) Ber.: C 30,79; H 5,54; N 5,13; Br 58,54

Gef.: C 30,72; H 5,50; N 4,98; Br 58,42

Bei Bestimmung der Bromionen in wässrigen Lösungen des Salzes nach Volhard findet man nur etwa die Hälfte des obigen, durch Mineralisierung in der Parr-Bombe erhaltenen Bromgehaltes.

70,6 mg Subst.: 2,65 ml; 2,68 ml 0,1 n-AgNO<sub>3</sub>

C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NBr<sub>2</sub> (273,0) Ber. (für 1 Br): 2,59 ml

## N-Methyl-N-brommethyl-piperidinium-bromid

8,8 g *Methylenbromid* wurden in 80 ml absol. Alkohol gelöst und 5 g *N-Methyl-piperidin* zugegeben. Nach 3-stdg. Stehenlassen wurde mit Äther im Überschuß versetzt, die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt, Schmp. 176° (aus Alkohol-Äther), Ausbeute: 10,3 g (74 % d. Th.).

$C_7H_{15}NBr_2$  (273,0) Ber.: Br 58,54; Gef.: 58,01; 57,91  
(nach Mineralisierung in der Parr-Bombe)

88,6 mg Sbst.: 3,30; 3,33 ml 0,1 n- $AgNO_3$   
 $C_7H_{15}NBr_2$  (273,0) Ber. (für ein Br): 3,25 ml

## N-Methylenpiperidino-N-phenacyl-piperidinium-bromid

9,1 g über Na destill. *Bis-piperidino-methan* und 10,0 g trock. *Brom-acetophenon* wurden unter Luftabschluß in je 50 ml absol. Äther gelöst und die Lsg. unter  $N_2$  vereinigt. Nach wenigen Minuten begannen sich farblose Kristalle abzuscheiden, die sich bald gelb färbten. Sie wurden unter  $N_2$  abgesaugt, mehrfach mit abs. Äther gewaschen und i. Vak. getrocknet.

$C_{19}H_{29}ON_2Br$  (381,4) Ber.: C 59,84; H 7,66; N 7,35; Br 20,96  
Gef.: C 55,33; H 8,39; N 7,71; Br 21,55

Nach diesen Ergebnissen war das gebildete Salz bereits zum Teil zersetzt, was auch daran zu erkennen war, daß die Kristalle trotz möglichsten Ausschlusses von Feuchtigkeit nach *Formaldehyd* rochen.

Die bei einem neuen Ansatz erhaltenen Kristalle wurden deshalb nach Trocknen i. Vak. mit der gleichen Gewichtsmenge Wasser von Zimmertemperatur geschüttelt, wobei eine alkalisch reagierende, stark nach *Formaldehyd* riechende, gelb gefärbte Emulsion erhalten wurde, die sich durch Zugabe von Äther nicht trennen ließ. Es wurde daher unter 15 Torr bei 22° Wasser und Piperidin abdestilliert, und letzteres nach vorheriger Isolierung als *N-Phenyl-N',N'-pentamethylen-thioharnstoff*<sup>8)</sup> identifiziert. Nach beendeter Vak.-Destillation verblieb ein von Kristallen durchsetzter, braun gefärbter, ölig Rückstand, der mit Äther extrahiert wurde. Äther-Lösung  $[A_8]$  und nicht gelöste Kristalle  $[B_8]$  wurden getrennt untersucht.

$[A_8]$  wurde bei 30 Torr destilliert und 2 Fraktionen  $[C_8]$  und  $[D_8]$  erhalten.

$[C_8]$  bestand aus *Bis-piperidino-methan*, Sdp.<sub>30</sub> 131°.

164,4 mg Sbst.: 17,94 ml; 18,16 0,1 n-HCl  
 $C_{11}H_{22}N_2$  (182,3) Ber. (für 2 Mol Amin): 18,04 ml  
276,9 mg Sbst.: 15,30 ml; 15,26 ml 0,1 n-KOH  
 $C_{11}H_{22}N_2$  (182,3) Ber. (für 1 Mol  $CH_2O$ ): 15,19 ml

$[D_8]$  bestand aus *N-Phenacyl-piperidin*, Sdp.<sub>30</sub> 188—191°  
 $C_{13}H_{17}ON$  (203,3) Ber.: C 76,81; H 8,43; N 6,89  
Gef.: C 76,70; H 8,43; N 6,96

Die weitere Identifizierung gelang durch Überführung in *N-Methyl-N-phenacyl-piperidinium-jodid* durch Umsetzung von 2 g Sbst. mit 3,5 g *Methyljodid* in 40 ml Methanol. Schmp. 185° (aus Wasser).<sup>28)</sup>

$C_{14}H_{20}ONJ$  (345,2) Ber.: J 36,76; Gef.: 36,86

$[B_8]$  wurde in heißem, 96-proz. Alkohol gelöst und die Lösung 3 Stunden stehen gelassen. Die auskristall. farblosen Nadeln  $[E_8]$  wurden von der Mutterlauge  $[F_8]$  abfiltriert, aus Alkohol umkristallisiert und getrocknet.

$[E_8]$  bestand aus *N-Phenacyl-piperidin-hydrobromid*, Schmp. 220°.<sup>28)</sup>

$C_{13}H_{18}ONBr$  (284,2) Ber.: C 54,94; H 6,38; N 4,93; Br 28,12  
Gef.: C 55,03; H 6,41; N 4,98; Br 28,11

<sup>28)</sup> E. Schmidt u. H. H. van Ark. Arch. Pharmaz. **238**, 330 (1900)

[F<sub>8</sub>] wurde auf die Hälfte eingengt, die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert und verworfen, sowie das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand bestand aus *Piperidin-hydrobromid*, Schmp. 235°.

C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>NBr (166,1) Ber.: Br 48,12; Gef.: 48,16; 48,29

### Umsetzung von 2 Mol Bromacetophenon mit 1 Mol Bis-piperidino-methan in wasserhaltigem Äther

20 g *Brom-acetophenon* wurden in 100 ml Äther gelöst und ohne Ausschluß von Luftfeuchtigkeit mit einer Mischung von 9,1 g *Bis-piperidino-methan* und 50 ml Äther versetzt. Die nach 24 Stunden ausgeschiedenen, farblosen Kristalle [A<sub>9</sub>] wurden von der Mutterlauge [B<sub>9</sub>] abfiltriert.

[A<sub>9</sub>] wurde mit Äther gewaschen und in warmem 96-proz. Alkohol gelöst. Die nach 3-stündigem Stehenlassen der Lösung auskristallisierten Nadeln [C<sub>9</sub>] wurden von der alkoholischen Lösung [D<sub>9</sub>] getrennt.

[C<sub>9</sub>] bestand aus *N-Phenacyl-piperidin-hydrobromid*, Schmp. und Mischschmp. 220° (aus Alkohol).<sup>28)</sup>

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>ONBr (284,2) Ber.: Br 28,12; Gef.: 28,18; 28,01

[D<sub>9</sub>] wurde auf dem Wasserbad eingengt, die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert und verworfen und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand bestand aus *Piperidin-hydrobromid*, Schmp. 235° (aus Chloroform).

C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>NBr (166,1) Ber.: Br 48,12; Gef.: 48,08; 48,00

[B<sub>9</sub>] lieferte beim Verdunsten des Äthers farblose Kristalle von *N-Bis-phenacyl-piperidinium-bromid*, Schmp. 164° (aus Alkohol, nach Trocknen bei 105°)<sup>28)</sup>

C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>NBr (402,3) Ber.: C 62,69; H 6,01; N 3,48; Br 19,87  
Gef.: C 62,76; H 6,02; N 3,59; Br 19,78

## Lebenslauf

Am 28. August 1923 wurde ich in Oberhausen (Rhld.) als Sohn des Hüttenbeamten Johannes Kreutzkamp und seiner Ehefrau Amanda, geb. Mester, geboren.

Nach Besuch des Staatlichen Realgymnasiums in Oberhausen (Rhld.) von Ostern 1934 ab bestand ich an dieser Schule Ostern 1942 die Reifeprüfung mit Auszeichnung und trat am 1. April 1942 als Apotheker-Praktikant in die Adler-Apotheke in Essen-Frintrop ein.

Am 1. Juli 1942 wurde ich zur Wehrmacht einberufen und legte während eines Studienurlaubs am 15. September 1944 das pharmazeutische Vorexamen ab. Nach Kriegsende war ich bis zum 1. März 1946 in französischer Kriegsgefangenschaft.

Im Sommer-Semester 1947 begann ich an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn mit dem Studium der Pharmazie und bestand nach sechs Semestern im April 1950 das pharmazeutische Staatsexamen mit sehr gut; mit dem gleichen Tage erhielt ich die Approbation als Apotheker.

Nach dem Staatsexamen blieb ich als wissenschaftlicher Assistent und Doktorand von Herrn Professor Dr. H. Böhme weiterhin am Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg. Am 1. Februar 1952 legte ich die Diplom-Chemiker-Hauptprüfung vor dem Prüfungsausschuß der Universität Marburg ab.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:

Böhme, Bogen, Heim, Jost, Mahr, Meerwein, Müller, Pirson, Schmidt, Walcher, Weber.



